

(most of which are installed with covering body size and cephalometric dimensions); in women 21-25 years - with the thickness and volume of the left lobe (most of which are installed with covering body size).

Key words: correlation, thyroid gland, sonography, structural features of the body, practically healthy men and women.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І. В.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2015 р.

Маєвський Олександр Євгенович - д.мед.н., доц., завідувач кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 096 504-05-49

Сікора Віталій Зіновійович - д.мед.н., проф., зав. кафедри нормальної анатомії з курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології Медичного інституту Сумського державного університету; +38 0542 65-40-64

Гненна Валентина Олегівна - асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 068 519-82-68

Шаюк Алла Василівна - лікар-невропатолог КУЦМЛ1 м. Житомир

© Гридін Т.Л., Радкевич К.В., Кольцова І.Г., Федчук А.С., Лозицький В.П., Басок С.С., Артеменко А.Г., Кузьмін В.Є.

УДК: 615.281; 8:615.012.1

Гридін Т.Л.¹, Радкевич К.В.¹, Кольцова І.Г.¹, Федчук А.С.², Лозицький В.П.², Басок С.С.³, Артеменко А.Г.³, Кузьмін В.Є.³

¹Одеський національний медичний університет (пр. Валівський, 3, м. Одеса, 65100, Україна), ²Науково-дослідний Центр "Біомедична перевірка продуктів та препаратів" (вул. Чепиги, 15, м. Одеса, 65103, Україна), ³Фізико-хімічний інститут імені О.В. Багатського, НАН України (Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080, Україна)

ВИЯВЛЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ БЕНЗОДІАЗОЛІВ ЩОДО ЗБУДНИКІВ ГРИПУ

Резюме. З використанням QSAR-технологій створені чотири похідні бензодіазолу з високим рівнем прогнозованої антивірусної активності, які проявляли протигрипозну дію і в експерименті. Дві сполуки 1160 та 1166 виявляли прогрипозну активність на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок 11-14-добових курячих ембріонів вище за прогнозовану. Їх протівірусна активність в експерименті була на рівні референс-препарату таміфлю. Тому ці сполуки можуть бути відібраними для подальшого дослідження в якості перспективних з метою створення протигрипозних препаратів.

Ключові слова: хіміотерапія грипу, розробка нових протівірусних препаратів, похідні бензодіазолів.

Вступ

Грип - гостра вірусна інфекція дихального шляху, яка реєструється в усіх регіонах планети і проявляється у вигляді сезонних спалахів, епідемій, пандемій [3]. З 2005 року спостерігаються епідемічні спалахи, викликані штамом пташиного грипу H5N1. У 2009 році у світі почав розповсюджуватись вірус грипу А/Каліфорнія/04/2009 (H1N1) [5]. У 2013 значно підвищилась кількість випадків інфікування людей вірусами грипу H7 в Китаї. Спостерігалась можливість інфікування від тварин до людини, а також від людини до людини [1]. Всі ці дані свідчать, що віруси грипу в результаті мутацій змінюють свої біологічні властивості, набуваючи можливості долати хазяйський бар'єр з безпосереднім інфікуванням людей, викликати тяжкі клінічні форми захворювання, які можуть закінчуватись летально. Є великий ризик виникнення нових пандемічних штамів вірусу грипу внаслідок реасортації [7].

Тому створення ефективних засобів для профілактики та терапії грипу залишається актуальним питанням [4]. Як показала епідемічна ситуація 2015-2016 року в Україні, населення, що складає основні групи ризику (діти, вагітні, особи старші за 60 років), не завжди встигає завчасно провести вакцинацію. Тому застосування ефективної етіотропної протигрипозної терапії стає питанням збереження життя та попередження післягрипозних ускладнень.

За рекомендаціями ВООЗ, протигрипозними терапевтичними препаратами першого ряду є похідні адамантанів, другого ряду - інгібітори нейрамінідази, але переважна більшість людських ізолятів вірусів грипу швидко набувають стійкості до дії ремантадину, озельтамівіру [10, 11]. Подальше використання інгібіторів нейрамінідази для лікування від грипу пацієнтів, інфікованих стійкими штамми, може призвести до посиленого розповсюдження саме стійких штамів [12].

Тому розробка нових хіміотерапевтичних засобів для етіотропної протигрипозної терапії є актуальним питанням медичної науки.

Метою цієї роботи була розробка нових сполук з протигрипозною активністю. Для цього слід було вирішити наступні задачі:

1. З використанням QSAR-технологій здійснити молекулярний дизайн структур з прогнозованою протівірусною активністю у відношенні до збудників грипу.
2. Провести спрямований синтез таких сполук.
3. Визначити протигрипозну активність синтезованих сполук в експерименті та порівняти її з прогнозованою.

Матеріали та методи

Для визначення в експерименті протівірусної активності синтезованих сполук - похідних бензодіазолів

в роботі були використані: культури клітин: фрагменти хоріон-алантоїсної оболонки 11-14-добових курячих ембріонів (ХАО); перещеплювана культура клітин нирки собак - MDCK; штами вірусів грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також штам вірусу грипу птахів H5N3.

Перед визначенням протівірусної активності у досліджуваних препаратів визначали рівень токсичності за їх впливом на життєдіяльність культури інфузорій *Colpoda steinii* виробництва підприємства "Відродження-М" [9]. Також проводили визначення токсичності досліджуваних препаратів на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок (ХАО) 11-14-добових курячих ембріонів та клітинній культурі MDCK. Мінімальною токсичною дозою була найменша концентрація препарату, що викликала загибель 50 та більше відсотків клітин та фрагментів ХАО [8]. Мінімальна токсична доза дорівнювала максимально переносимій концентрації речовини.

Протигрипозну активність препаратів *in vitro* вивчали у відношенні вірусів грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також штаму вірусу грипу птахів H5N3, використовуючи культуру тканини ХАО [7]. Крім того оцінку протівірусної активності препаратів проводили на моношаровій культурі клітин MDCK з використанням методу гальмування розвитку вірус-індукованого цитопатичного ефекту відповідно до загально прийнятої методики [8]. Розрахунок дози ТІД50 проводили за методом Кербера в модифікації І.П. Ашмаріна за формулою [2]:

$$\lg TID_{50} = L - d(S - 0,5),$$

де L - початкове розведення у досліді;

d - різниця між послідовними lg розведень;

S - сума пропорцій тест-об'єктів, які дали позитивний результат.

Хіміотерапевтичний індекс (ХТІ) препаратів стосовно вірусу грипу визначали шляхом встановлення співвідношення максимальної переносимої концентрації сполук (МПК) до мінімально активної концентрації (МАК), що являє собою мінімальну кількість препарату, яка гальмує розвиток вірусспецифічної цитопатичної дії на 50% [8]. Статистичну значущість результатів вивчення антивірусної дії препаратів *in vitro* визначали за непараметричним критерієм знаків для пов'язаних вибірок (Р за К.З.) [6]. В якості референс-препарату в експериментах був використаний препарат таміфлю (осельтамівір) виробництва фірми "Хоффманн-Ля Рош" (Швейцарія).

Результати. Обговорення

Хіміками-теоретиками з Фізико-хімічного інституту імені О.В. Багатського був проведений QSAR аналіз відомих протигрипозних препаратів, на підставі якого був здійснений молекулярний дизайн найбільш ефективних і перспективних протівірусних сполук. За цими рекомендаціями хіміки-синтетики цього ж інституту провели спрямований синтез похідних бензодіазолу - спо-

лук 3-(1H-1,3-бензодіазол-2-ил)пропил](метил)амін (1126), 1-(1H-1,3-бензодіазол-2-ил)етан-1-амін (1129), 4-[(диметиламіно)метил]-2-метил-1H-1,3-бензодіазол-5-ол (1160) та гідрохлорид 2-метил-4-(піперидин-1-ил-метил)-1H-1,3-бензодіазол-5-ол (1166) із прогнозованими протигрипозними властивостями. У цих сполук на певних моделях в експерименті проводили визначення: токсичності на культурі інфузорій *Colpoda steinii*, на культурі тканини ХАО та клітинній культурі MDCK; протівірусної активності у відношенні вірусів грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і А/PR/8/34 (H1N1), а також вірусу грипу птахів H5N3 на культурі тканини ХАО; ХТІ у відношенні вірусів грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) та А/PR/8/34 (H1N1) на клітинній культурі MDCK.

Сполуки 1126, 1129, 1160, 1166 мали високий рівень прогнозованої антивірусної активності і проявляли протигрипозну дію в експерименті на всіх досліджуваних моделях (у порівнянні з референс-препаратом таміфлю) (табл. 1).

За прогнозом хіміків-теоретиків синтезована сполука 1126 повинна була мати активність у відношенні вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) 2,82 lg ТІД50. В експерименті у відношенні цього штаму показник пригнічення репродукції на культурі тканини ХАО був дещо меншим і становив 0,92 lg ТІД50. У відношенні штаму людини А/PR/8/34 (H1N1) та штаму вірусу грипу птахів H5N3 також спостерігалось пригнічення репродукції на 0,75 lg ТІД50.

У аналога сполуки 1126 препарату 1129 за прогнозом активність щодо вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) мала становити 2,83 lg ТІД50. При проведенні експериментів на культурі тканини ХАО цей прогноз підтвердився стосовно пригнічення репродукції штаму вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) і становив 2,75 lg ТІД50. Тоді як у відношенні до іншого штаму вірусу грипу людини А/PR/8/34 (H1N1) спостерігалось пригнічення репродукції на 1,08 lg ТІД50. У відношенні штаму вірусу грипу птахів H5N3 показник пригнічення репродукції на культурі тканини ХАО був ще нижчим - 0,58 lg ТІД50.

Ще дві синтезовані сполуки 1160 і 1166 також були похідними бензодіазолів та мали показник прогнозованої активності у відношенні вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) на рівні 3,19 lg ТІД50. В експерименті у відношенні цього штаму показник пригнічення репродукції на культурі тканини ХАО для препарату 1160 становив 3,83 lg ТІД50. Тоді як у відношенні до іншого штаму вірусу грипу людини А/PR/8/34 (H1N1) спостерігалось пригнічення репродукції на 4,0 lg ТІД50. У відношенні штаму вірусу грипу птахів H5N3 показник пригнічення репродукції на культурі тканини ХАО був 3,33 lg ТІД50. Референс-препарат таміфлю на цих моделях проявляв активність 4,17, 4,17 та 3,75 lg ТІД50 відповідно. Таким чином протівірусна активність препарату 1160 була на рівні референс-препарату.

У аналога сполуки 1160 препарату 1166 активність в

Таблиця 1. Протигрипозна активність препаратів у концентрації 10-3 Моль/л щодо різних штамів вірусу грипу на культурі тканини ХАО у порівнянні з референс-препаратом (Таміфлю).

	Препарат	Молекулярна вага	Структурна формула	Прогнозована активність (lg TID ₅₀)	Пригнічення репродукції вірусу H3N2 (lg TID ₅₀)	Пригнічення репродукції вірусу H1N1 (lg TID ₅₀)	Пригнічення репродукції вірусу H5N3 (lg TID ₅₀)
1	таміфлю	410		3,71	4,17	4,17	3,75
2	1126	189		2,82	0,92	0,75	0,75
3	1129	161		2,83	2,75	1,08	0,58
4	1160	205		3,19	3,83	4,0	3,33
5	1166	318		3,19	5,17	4,08	3,83

Таблиця 2. Протигрипозна активність досліджуваних сполук щодо до різних штамів вірусу грипу на культурі клітин MDCK у порівнянні з референс-препаратом (Таміфлю).

	Препарат	Максимальна нетоксична доза препарату на MDCK (Моль/л)	Діюча доза препарату (Моль/л)	Пригнічення репродукції вірусу H3N2 (lg TID ₅₀)	ХТІ	Пригнічення репродукції вірусу H1N1 (lg TID ₅₀)	ХТІ
1	таміфлю	10-3	5x10 ⁻⁴	4,33	5,0	3,33	5,0
2	1126	2x10 ⁻³	10-3	1,8	2,0	1,2	2,0
3	1129	3x10 ⁻³	10-3	3,0	3,0	2,0	3,0
4	1160	2x10 ⁻³	1,5x10 ⁻³	3,33	1,3	1,4	1,3
5	1166	1,5x10 ⁻³	10-3	3,33	1,5	1,8	1,5

експерименті на культурі тканини ХАО була вище прогнозованої. Препарат 1166 пригнічував репродукцію штаму вірусу грипу людини А/Гонконг/1/68 (H3N2) на 5,17 lg TID₅₀. У відношенні до іншого штаму вірусу грипу людини А/PR/8/34 (H1N1) спостерігалось пригнічення репродукції на 4,08 lg TID₅₀. У відношенні штаму вірусу грипу птахів H5N3 показник пригнічення репродукції на культурі тканини ХАО складав 3,83 lg TID₅₀. Референс-препарат таміфлю на цих моделях проявляв активність 4,17, 4,17 та 3,75 lg TID₅₀ відповідно. Тобто, противірусна активність препарату 1166 була на рівні референс-препарату і вище.

Слід підкреслити, що на іншій моделі - культурі клітин MDCK сполуки 1126 та 1129 проявили більшу активність у відношенні досліджуваних штамів вірусів грипу людини (табл. 2). Це пов'язано з тим, що модель дозволяє проводити визначення противірусної активності не в одній концентрації. На моделі клітин MDCK були роз-

раховані хіміотерапевтичні індекси (ХТІ) синтезованих сполук і референс-препарату. ХТІ препарату 1126 був 2,0, а у 1129 - 3,0. Для референс-препарату таміфлю цей показник становив 5,0 (табл. 2).

Препарати 1160 та 1166 на моделі культурі клітин MDCK проявили трохи нижчу активність у відношенні досліджуваних штамів вірусів грипу людини, ніж на моделі ХАО (табл. 2). У препарату 1160 показник ХТІ був 1,3, а у 1166 - 1,5. Це нижче у порівнянні з референс-препаратом таміфлю.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Створені з використанням QSAR-технологій похідні бензодіазолу мали високий рівень прогнозованої антивірусної активності і проявляли протигрипозну дію в експерименті на всіх досліджуваних моделях.

2. Сполуки 1160 та 1166 виявляли протигрипозну

активність в експерименті на культурі тканини ХАО вищу за прогнозовану. Їх противірусна активність була на рівні референс-препарату таміфлю.

Таким чином, сполуки 1160 та 1166 можуть бути відібраними для подальшого дослідження в якості перспективних для створення протигрипозних препаратів.

Список літератури

1. Актуальная информация о вирусе птичьего гриппа А(Н7N9), предоставленная Европейским региональным бюро ВОЗ [Электронный ресурс]: обновленный обзор ситуации, вып. 3, 9 мая 2013 г. - Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/00111/188534/WHO-Regional-Office-for-Europe-update-on-avian-influenza-AH7N9-virus,-Situation-update-3,-9-May-2013-Rus.pdf
2. Ашмарин И. П. Вычисление ЕД50 при малом числе подопытных животных / И. П. Ашмарин // Журнал микробиологии. - 1959. - № 2. - С. 102-108.
3. Горенков Р. В. Острые респираторные заболевания и грипп - методы борьбы / Р. В. Горенков // Лечащий врач. - 2012. - № 3. - С. 92-96.
4. Гридіна Т. Л. Лікування грипу - завжди актуальне питання / Т. Л. Гридіна // Одеський медичний журнал. - 2015. - № 5 (151). - С. 76-80.
5. Грипп // Информационный бюллетень. - 2009, № 211 [Электронный ресурс] : - Режим доступа : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html
6. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. - Л. : Медицина, 1973. - 142 с.
7. Діагностика, лікування та профілактика грипу / [І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко, Н. О. Виноград]. - К. : Медкнига, 2011. - 190 с.
8. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации ; ред. А.В. Стефанов. - К. : Авиценна, 2002. - С. 395-420.
9. Пат. №15629 А Україна, МПК (2006) G01N 33/15, C12Q 1/18. Спосіб оцінки ступеня цитотоксичності біологічно активних сполук та фармакологічних препаратів / Лозицький В. П., Григорашева І. М., Федчук А. С., Бощенко Ю. А., Позднякова Л. І., Славина Н. Г., Віноходов Д. О., Полежаєв Ф. І. - № u200512542 ; заявл. 26.12.05 ; опубл. 17.07.06, Бюл. № 7.
10. Center of Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis - North Carolina, 2009 // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. - 2009. - Vol. 58. - P. 969-720.
11. Gubareva L. V. M2 and neuraminidase inhibitors: anti-influenza activity, mechanisms of resistance and clinical effectiveness [Text] / L. V. Gubareva, F. G. Hayden // Influenza virology: current topics / editor Y. Kawaoka. - Wymondham, United Kingdom: Caister Press, 2006. - P. 169-202.
12. Yen H.-L. A Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population [Text] / H.-L. Yen, J. L. McKimm-Breschkin, K.-T. Choy [et al.] // mBio. - 2013. - Vol. 4 (4). - e00396-13. - Режим доступа : <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13>

Гридіна Т.Л., Радкевич К.В., Кольцова І.Г., Федчук А.С., Лозицький В.П., Басок С.С., Артеменко А.Г., Кузьмін В.Є.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗОЛОВ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГРИППА

Резюме. Созданные с использованием QSAR-технологий четыре производные бензодиазола имели высокий уровень прогнозированной антивирусной активности, который подтверждался в эксперименте. Два соединения 1160 и 1166 проявили противогриппозную активность на культуре хорин-аллантаоисных оболочек 11-14-дневных куриных эмбрионов выше, чем было спрогнозировано. Их противовирусная активность в эксперименте была на уровне референс-препарата тамифлю. Поэтому данные соединения могут быть отобраны для дальнейшего исследования в качестве перспективных с целью создания протигриппозных препаратов.

Ключевые слова: химиотерапия гриппа, разработка новых противовирусных препаратов, производные бензодиазолов.

Grydina T.L., Radkevich K.V., Koltsova I.G., Fedchuk A.S., Lozitsky V.P., Basok S.S., Artemenko A.G., Kuz'min V.E. DEVELOPMENT ANTIVIRAL ACTIVITY OF BENZODIAZOLS' DERIVATIVES AGAINST INFLUENZA

Summary. Benzodiazols' derivatives with high level of predicted antiviral activity were created by using QSAR-technology. Compounds 1160 and 1166 showed higher influenza activity than was predicted in the culture chorio-allantoic membranes 11-14-day-old chick embryos. Their experimental antiviral activity was the same as that of the reference drug Tamiflu. Therefore, these compounds may be selected as promising for the further creation of influenza drugs.

Key words: influenza chemotherapy, development of new antiviral drugs, benzodiazols' derivatives.

Рецензент - д.мед.н., проф. Ситнікова В.О.

Стаття надійшла до редакції 09.11.2015 р.

Радкевич Карина Володимирівна - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету; +38 067 811-64-11

Гридіна Тетяна Леонідівна - к.біол.н., асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету; +38 067 489-7659; tatyana.gridina@mail.ru

Кольцова Ірина Геннадіївна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету; +38 067 485-13-65

Федчук Алла Семенівна - к.біол.н., ст. наук. спі роб. Науково-дослідного центру "Біомедична перевірка продуктів та препаратів", завідувач науковою лабораторією, менеджер з міжнародних проектів; +38 097 686-0585

Лозицький Віктор Петрович - к.мед.н., ст. наук. співроб. Науково-дослідного центру "Біомедична перевірка продуктів та препаратів", співробітник наукової лабораторії; +38 067 893-19-36

Басок Степан Степанович - к.хім.н., ст. наук. співроб. Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського; +38 050 395-36-38
 Артеменко Анатолій Григорович - к.хім.н., ст. наук. співроб. Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського; +38 068 252-21-89

Кузьмін Віктор Євгенович - д.хім.н., проф. Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського; +38 068 252-20-09

© Вастьянов Р.С., Стрельнікова Ю. С.

УДК: 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

Вастьянов Р.С., Стрельнікова Ю.С.

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

ПІДСИЛЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІН-1 РЕЦЕПТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ СУДОМНОМУ СИНДРОМУ

Резюме. Подані дані експериментальних досліджень, які висвітлюють особливості протисудомної дії леветирацетаму (ЛЕВ) на тлі блокади інтерлейкінових рецепторів за умов різних моделей хронічного судомного синдрому. Показано, що в разі сумісного введення ЛЕВ та рекомбінантного антагоністу інтерлейкін-1 рецепторів (РАІЛ) посилюється вираженість протисудомної дії ЛЕВ за умов кіндлінгу. Протисудомна сполука за вказаних умов реалізує свою активність також і за умов посткіндлінгу. Автори зробили висновок про пригнічення хронічного судомного синдрому при блокаді інтерлейкінових рецепторів, а також розвитку на цьому тлі більш вираженої протисудомної ефективності ЛЕВ.

Ключові слова: рекомбінантний антагоніст інтерлейкін-1 рецепторів, леветирацетам, кіндлінг, посткіндлінг, хронічний судомний синдром.

Вступ

Показано виражені протисудомні ефекти леветирацетаму (ЛЕВ) у хворих із фокальними парціальними судомами [16], у хворих із судомами, спричиненими пухлинами мозку [9, 18], при посттравматичних судомах [14, 15], а також при наявності судом у дітей [10, 11].

За експериментальних умов ЛЕВ пригнічував судомні реакції при спонтанних та рекурентних формах епілепсії [8], а також при амігдаллярному кіндлінзі [13]. Відзначено, що ЛЕВ не впливав на пілокарпін-спричинені іктальні судомні спайки [12]. В механізмах реалізації протисудомної дії препарату відзначають пригнічення гіперекспресії цитокінів та факторів росту, а саме - фактору некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-10, мозковий нейротрофічний фактор, нейропептид Y [6, 13, 17].

Показано пригнічення гострих генералізованих судом, а також кіндлінг-спричиненої судомної активності внаслідок блокади інтерлейкін-1 (ІЛ-1) рецепторів внаслідок застосування рекомбінантного антагоністу інтерлейкіну-1 (РАІЛ) [2, 4].

Зважаючи на викладені вище дані стосовно залучення активації системи цитокінів до реалізації протисудомної дії ЛЕВ, ми врахували доцільним перевірити його ефективність за експериментальних умов хронічного судомного синдрому в разі блокади цитокінових рецепторів, оскільки і запалення, і цитокінова гіперекспресія вважаються зараз одними із патогенетичних механізмів епілептогенезу [1, 3, 19].

Мета роботи - дослідження інтенсивності хронічної судомної активності за умов пікротоксин (ПКТ) - індукованого кіндлінга та посткіндлінг за умов застосування

ЛЕВ на тлі блокади ІЛ-1 рецепторів введенням РАІЛ.

Матеріали та методи

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г. Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 21.02.2006, №3447-IV), а також комісії з біоетики ОНМедУ.

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували моделі хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового введення ПКТ ("Sigma-Aldrich", Німеччина) підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг [5], а також посткіндлінгу, який відтворювали, утримуючи кіндлінгових щурів без судомних впливів протягом 14 діб після моделювання кіндлінгу [7].

Леветирацетам (ЛЕВ; Tokyo Chemical Industry Co. Ltd, Япон) вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) дозами 100 та 200 мг/кг щурам зі сформованим кіндлінгом та посткіндлінгом. Дози сполуки були обрані, виходячи з даних [6, 8].

Рекомбінантний антагоніст інтерлейкіну-1 (РАІЛ; НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, РФ) за умов вказаних моделей хронічного судомного синдрому вводили щурам в/очер. дозами 7,5 та 10,0 мг/кг за 30 хв. до введення епілептогену (були обрані лише ефективні дози).

Автори висловлюють подяку за люб'язно наданий РАІЛ