

У результаті дослідження ми порівняли морфологічні зміни у ВДС при виконанні балонної дилатації в різних групах. У II, III і IV групах, де час досягнення повної дилатації ВДС становив 1, 2 й 3 хв відповідно, сфінктерний апарат ВДС був найбільше ушкодженим, з необоротними (морфологічними) змінами. У V і VI групах, де час досягнення повної дилатації ВДС дорівнював 5 і 7 хв відповідно, ми спостерігали зменшення ушкоджень сфінктерного апарату ВДС. У VII і VIII групах, де час досягнення повної дилатації ВДС становив 10 і 15 хв відповідно, було наявне мінімальне ушкодження ВДС (на 1/3) у вигляді розволокнення поверхневих шарів м'язів.

На підставі вищевикладеного нами виявлена залежність впливу ступеня балонної дилатації на морфологічні зміни у сфінктерному апараті ВДС. Що більший час досягнення повної дилатації ВДС, то менші ушкодження ВДС; що швидший час досягнення повної дилатації ВДС, то більше необоротних ушкоджень ВДС.

#### Висновки

1. Балонна дилатація ВДС деякою мірою є альтернативою

ендоскопічній папілотомії у хворих на ЖКХ, ускладнену холедохолітиазом.

2. Ступінь морфологічних змін у сфінктерному апараті ВДС при балонній дилатації знаходиться у прямій залежності від обраних параметрів дилатації — як рівня тиску, так і часу досягнення цього тиску.

3. Обрані параметри дозволяють прогнозовано впливати на сфінктерний апарат ВДС — від парезу (функціональних порушень) до його розриву різного ступеня (ефект папілотомії).

4. Найближчі та віддалені результати залежать від правильного вибору параметра балонної дилатації ВДС. Збереження сфінктерного апарату ВДС є сучасним підходом біліарної хірургії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Велигоцкій А. Н. Выбор метода билиарной декомпрессии при обструктивных заболеваниях панкреатодуоденальной зоны / А. Н. Велигоцкій, Н. Н. Велигоцкій // Здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 36–38.
2. Дронов А. И. Эндоскопические методы лечения холедохолитиаза / А. И. Дронов, И. Л. Насташенко // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (15). – С. 24–27.

3. Ткаченко А. И. Изменения системы гемостаза у больных при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом и возможности их коррекции с помощью миниинвазивных вмешательств / А. И. Ткаченко // Клінічна хірургія. – 2014. – № 8. – С. 21–23.

4. Duncan C. B. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease / C. B. Duncan, S. T. Riall // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2012. – Vol. 16, N 11. – P. 2011–2015.

5. Chazouilleres O. Intrahepatic Gallstones / O. Chazouilleres // Quality in Endoscopy : ESGE Symposium, Oct. 6–8, 2011, Munich. – Munich : ECRP, 2011. – 24 p.

6. Suk P. J. Endoscopic papillary large balloon dilation for treatment of large bile duct stones does not increase the risk of post-procedure pancreatitis / P. J. Suk, K. T. Nyeun, K. K. Hyun // Digestive Diseases and Sciences. – 2014. – Vol. 59. – Issue 2. – P. 3092–3098.

7. Stromberg C. Possible mortality reduction by endoscopic sphincterotomy during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a population-based case bycontrol study / C. Stromberg, U. Arnelo, I. Enochsson // Surg. Endosc. – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 1369–1376.

Надійшла 12.11.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. С. Вансович

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7

Ю. С. Стрельнікова

## ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІН-1-РЕЦЕПТОРІВ НА КІНДЛІНГ-ІНДУКОВАНУ СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7

Ю. С. Стрельнікова

## ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІН-1-РЕЦЕПТОРІВ НА КІНДЛІНГ-ІНДУКОВАНУ СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Подані результати експериментальних досліджень з вивчення впливу блокади інтерлейкін-1 (ІЛ-1) рецепторів шляхом застосуванням рекомбінантного антагоніста ІЛ-1-рецепторів (РАІЛ) на вираженість кіндлінгових судом. Показано розвиток протисудомного ефекту при сформованому пікротоксинувому кіндлінгу за умов блокади активності інтерлейкінових рецепторів. Введення РАІЛ затримує також розвиток пікротоксинувого кіндлінгу. Висновок робиться про патогенетичне значення системи цитокінів в епілептогенезі, а також про патофізіологічні механізми хронічного судомного синдрому з точки зору розвитку патологічної дизрегуляційної інтеграції нервової та імунної систем. **Ключові слова:** кіндлінг, пікротоксин, інтерлейкін-1, рекомбінантний антагоніст інтерлейкін-1-рецепторів, цитокіни, патогенетичні механізми, дизрегуляційна патологія.

## THE INFLUENCE OF INTERLEUKIN-1-ANTAGONIST OF KINDLING-INDUCED CONVULSIVE ACTIVITY

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The data of the experimental trial are given showing the influence of interleukin-1-beta (IL-1) receptors block using IL-1 receptors antagonist (IL-1ra) on kindling-induced seizures. IL-1 receptors block reveals anticonvulsant effect under conditions of picrotoxin-induced kindling. IL-1ra delays kindling development. The conclusion was done about the cytokines pathogenetic importance in epileptogenesis as well as about the chronic convulsive syndrome pathophysiological mechanisms accenting on neural and immune systems pathological dysregulative integration development.

**Key words:** kindling, picrotoxin, interleukin-1, interleukin-1 receptor recombinant antagonist, cytokines, pathogenetic mechanisms, dysregulative pathology.

Доведено патогенетичне значення низки представників системи прозапальних цитокінів, а саме фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1) за умов хронічного судомного синдрому [6; 13]. Показано, що патобіохімічні ефекти цитокінів реалізуються за рахунок модуляції реактивності мозку, а також низки асоційованих ефектів — можливої загибелі нейронів, зміни активності нейронів та їхнього відновлення після ушкоджень [5], посиленої проліферації глії та підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єру [11], а також підсилення нейрогенезу внаслідок судом [10], зважаючи на що, було висунуто припущення щодо патогенетичної ролі цитокінів-індукованого запалення при експериментальному судомному синдромі [6; 12]. Таке припущення підтверджується тим, що блокування активності агоністів системи цитокінів усуває прояви запального синдрому [8].

Вважаємо провідною концепцією патогенезу хронічного синдрому патологічну інтеграцію (дисфункцію) нервової та імунної систем, висловлену академіком Г. М. Крижановським [3], у межах якої можна ретельно дослідити патогенетичну роль окремих представників системи цитокінів за умов різних форм хронічного судомного синдрому. З цього приводу нагадаємо, що відомі дані щодо розвитку терапевтичних ефектів у хворих з енцефалітом Расмусена [7], нейродегенеративними захворюваннями з аутоімунним механізмом розвитку [9] при блокаді цитокінових рецепторів. Показано також, що блокада активності ІЛ-1-рецепторів вважається потенціальним терапевтичним заходом при лікуванні епілепсії [8].

**Мета** роботи — дослідження ефектів блокування активності рецепторів ІЛ-1 застосуванням рекомбінантного антагоніста інтерлейкіну-1-рецепторів (РАІЛ) при кіндлінгу.

#### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно до вимог вітчизняних і міжнародних рекомендацій щодо використання лабораторних тварин у

експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України № 3447-ІV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р., а також комісії з біоетики ОНМедУ.

Для відтворення хронічного судомного синдрому застосовували загальноприйнятую модель хімічного кіндлінгу шляхом 24-добового введення пікротоксину (ПКТ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина) підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг [4]. Досліджували ефекти РАІЛ у щурів зі сформованим кіндлінгом, а також його вплив на процес формування ПКТ-індукованого кіндлінгу.

Рекомбінантний антагоніст ІЛ-1 (РАІЛ; НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, РФ) при відтворенні кіндлінгу вводили щурам внутрішньоочеревинно дозами 2,5, 5,0, 7,5 та 10,0 мг/кг за 30 хв до введення епілептогену.

Після ін'єкції ПКТ щурів розміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 × 25 × 30 см) і спостерігали протягом 30 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою шестибальною шкалою [4]. У кожній дослідній групі було по 6 тварин, у контрольних групах нарахували по 9 щурів.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

Судомні реакції у щурів, індуковані тестуючим застосуванням ПКТ через 24 год після останньої, 24-ї ін'єкції конвульсанту, мали характер генералізованих клоніко-тонічних нападів, з розвитком післянападової депресії та вегетативними розладами (табл. 1). За умов блокади ІЛ-1-рецепторів введенням РАІЛ дозами 2,5, 5,0 та 7,5 мг/кг характер вираженості судомних проявів був порівнюваним з таким у кіндлінгових тварин без введення РАІЛ ( $p > 0,05$ ). При введенні сполуки максимальною (10 мг/кг) дозою реєстрували виражене зменшення інтенсивності кіндлінг-спричинених судом. За таких умов генералізовані судомні напади відзначали у 50 % щурів, повторних нападів не було ( $p < 0,05$ ). Пікротоксин-інду-

**Вплив внутрішньоочеревинного введення рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів на вираженість кіндлінг-індукованих судом, індукованих пікротоксином, n=6**

Група щурів	Кількість щурів з судомами інтенсивністю						Р (порівняно з контролем)	Латентний період судомних реакцій, $M \pm m$ , с
	0	1	2	3	4	5		
Кіндлінг	0	0	0	0	4	2	>0,05	9,8±0,9
Кіндлінг + РАІЛ (2,5 мг/кг)	0	0	0	0	4	2	>0,05	10,3±1,1
Кіндлінг + РАІЛ (5,0 мг/кг)	0	0	0	0	3	3	>0,05	9,6±0,9
Кіндлінг + РАІЛ (7,5 мг/кг)	0	0	0	0	5	1	>0,05	9,9±0,9
Кіндлінг + РАІЛ (10 мг/кг)	0	0	0	3	3	0	<0,05	13,2±0,9*

*Примітка.* Вірогідні розбіжності інтенсивності судом обраховували за допомогою статистичного критерію Крускал — Валліса. \* —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в кіндлінгових щурів без введення РАІЛ (статистичний критерій ANOVA).

ковані судом в кіндлінгових щурів у разі застосування РАІЛ (10 мг/кг) розвивалися в середньому через (13,2±0,9) хв, що на 34,7% перевищувало відповідний показник у контролі ( $p < 0,05$ ; див. табл. 1).

При введенні щурам РАІЛ мінімальними (2,5 та 5,0 мг/кг) дозами під час дослідження його впливу на розвиток кіндлінгу не виявили відмінностей в інтенсивності кіндлінг-індукованої судомної активності в досліджуваних групах ( $p > 0,05$ , рис. 1). При введенні досліджуваної сполуки дозою 7,5 мг/кг середня інтенсивність судомних реакцій на 20-й і 24-й добі досліду дорівнювала (2,7±0,2) та (3,2±0,3) бала відповідно, що виявилося менше таких показників у групі кіндлінгових щурів без введення РАІЛ (в обох випадках  $p < 0,05$ ). У щурів, яким вводили РАІЛ дозою 10,0 мг/кг, протягом 16–24 діб досліду інтенсивність судом і кількість тварин із клоніко-тонічними судомними проявами були меншими, а латентний період судом перевищував відповідні контрольні показники (в усіх випадках  $p < 0,05$ ; див. рис. 1).

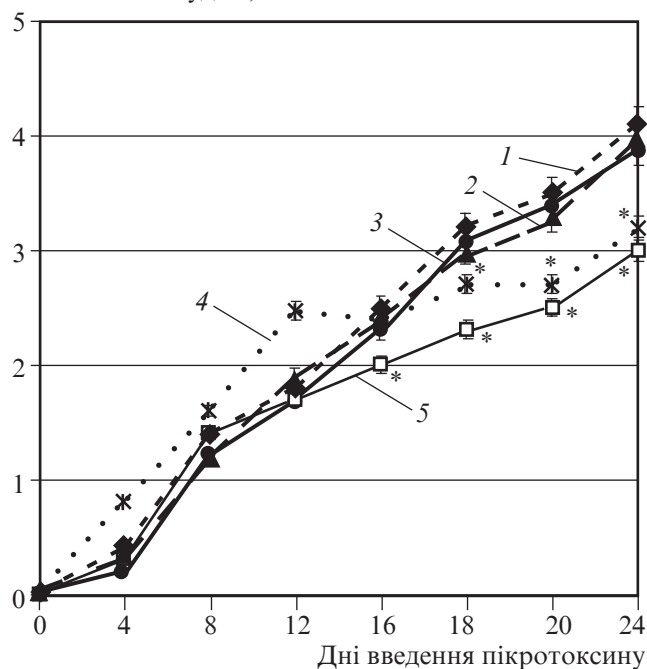
Таким чином, отримані результати свідчать про розвиток протисудомних ефектів за умов блокади інтерлейкінових рецепторів. Протисудомний ефект був виражений зменшенням інтенсивності судом, а також кількості щурів із клоніко-тонічними нападами та подовженням їхнього латентного періоду. Проте максимальної вираженості в аспекті протисудомної дії було досягнуто при застосуванні РАІЛ максимальною дозою. Отже, за умов блокади активності інтерлейкінових рецепторів відбувається пригнічення хронічного судомного синдрому. Причому наші дані були зафіксовані як за умов ПКТ-індукованих судом у щурів з уже сформованим кіндлінгом, так і за умов його розвитку, що передбачає вплив блокади цитокинових рецепторів на різні механізми епілептогенезу [4]. У цьому аспекті інтересним є те, що за умов протисудомного впливу на розвиток кіндлінгу її було отримано на стадії формування генералізованих клоніко-тонічних судомних реакцій, механізми розвитку яких також відрізняються від початкових стадій епілеп-

тогенезу зі збереженими механізмами компенсації та сталою активністю антиепілептичної системи мозку [2].

Дані нашого дослідження певним чином узгоджуються з отриманими раніше, коли при введенні РАІЛ максимальною дозою були досягнуті протисудомні ефекти за умов гострих генералізованих судом, індукованих конвульсантами з різним механізмом реалізації конвульсивної дії [1].

Зрозуміло, що механізми розвитку протисудомної дії за умов блокади інтерлейкінових рецеп-

Інтенсивність судом, бали



*Рис. 1.* Вплив рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів на розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу: 1 — кіндлінг; 2 — кіндлінг + РАІЛ (2,5 мг/кг); 3 — кіндлінг + РАІЛ (5,0 мг/кг); 4 — кіндлінг + РАІЛ (7,5 мг/кг); 5 — кіндлінг + РАІЛ (10 мг/кг); \* —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів (критерій ANOVA, який у разі вірогідності супроводжувався критерієм Ньюмана — Кулза)

торів потребують ретельної перевірки й уточнення, проте йдеться про перспективи експериментального обґрунтування доцільності клінічного тестування сполук у хворих на епілепсію, механізмом реалізації ефекту яких є блокада активності імунної системи та/або системи цитокінів.

### Висновки

1. Наші дані виявили можливість регуляції реактивності мозку щодо впливу судомних агентів через модуляцію стану ІЛ-1-рецепторів. Розвиток хронічного судомного синдрому відбувається за участі імунної системи, а саме представника сімейства прозапальних цитокінів — ІЛ-1.

2. Уповільнюється розвиток ПКТ-індукованого кіндлінгу при блокаді рецепторів ІЛ-1 введенням РАІЛ, що проявляється зменшенням інтенсивності судомних реакцій при введенні сполуки максимальною дозою.

3. Введення РАІЛ спричинює протисудомний ефект в умовах кіндлінг-індукованої хронічної епілептичної активності.

4. Отримані дані мають важливе значення для визначення фундаментальних механізмів епілептогенезу з точки зору залучення до патогенетичних механізмів системи цитокінів з розвитком патологічної дизрегуляторної інтеграції нервової та імунної систем.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Вастьянов Р. С.* Вираженість гострих генералізованих судом за умов блокади інтерлейкін-1-бета рецепторів / Р. С. Вастьянов, Ю. С. Стрельнікова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2015. – № 25. – С. 76–81.

2. *Крыжановский Г. Н.* Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1980. – 358 с.

3. *Крыжановский Г. Н.* Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский // *Дизрегуляторно-*

*ная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского.* – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 19–192.

4. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.

5. *Allan S. M.* Cytokines and acute neurodegeneration / S. M. Allan, N. J. Rothwell // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 2. – P. 734–744.

6. *Cytokines and absence seizures in a genetic rat model / G. van Luijtelaaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov [et al.] // Neurophysiology.* – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 478–486.

7. *Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy / S. Morichi, Y. Kashiwagi, K. Takekuma [et al.] // Int. J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 123, N 1. – P. 17–23.

8. *ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1beta receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, M. Maroso [et al.] // Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 43–50.

9. *Matikainen S.* Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases / S. Matikainen, S. Jokiranta, K. K. Eklund // *Duodecim.* – 2016. – Vol. 132, N 4. – P. 349–354.

10. *Monje M. L.* Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis / M. L. Monje, H. Toda, T. D. Palmer // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 1689–1690.

11. *Schobitz B.* Gene expression and function of interleukin-1, interleukin-6 and tumornecrosis factor in the brain / B. Schobitz, E. Ron de Kloet, F. Holsboer // *Prog. Neurobiol.* – 1994. – Vol. 44. – P. 397–432.

12. *TNF-alpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleinik [et al.] // Pol. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54, N 6. – P. 655–660.

13. *Tumani H.* Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system / H. Tumani, J. Brettschneider // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, N 29. – P. 4556–4563.

Надійшла 12.04.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Р. С. Вастьянов