

2. Давыдова К. С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств / К. С. Давыдова // Фармация. – 2011. – № 3. – С. 51–54.

3. Дорофеев В. Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств / В. Л. Дорофеев // Ремедиум. – 2011. – № 11. – С. 51–57.

4. Шохин И. Е. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – № 2 (45). – С. 46–48.

5. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* дженерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер». – М.: Ремедиум, 2010. – 16 с.

6. Давыдова К. С. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств / К. С. Давыдова, Ю. И. Кулинич, И. Е. Шохин // Ремедиум. – 2010. – № 5. – С. 42.

7. Герасимов В. Б. Актуальность пострегистрационных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов / В. Б. Герасимов, М. В. Журавлева, А. С. Румянцев // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2007. – № 1. – С. 37–40.

8. Kanfer I. Report on the International Workshop on the Biopharmaceutics Classification System (BCS): scientific and regulatory aspects in practice / I. Kanfer // Journal of pharmaceutical sciences. – 2002. – Vol. 5 (1). – P. 1–4.

## REFERENCES

1. Addolorato G., Ancona C., Capristo E., Gasbarrini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2003; 16 (3): 207-214.

2. Davydova K.S. Assessment of equivalence of generic drugs. *Farmatsiya* 2011; 3: 51-54.

3. Dorofeev V.L. Approaches to assessment of interchangeability of drugs. *Remedium* 2011; 11: 51-57.

4. Shokhin I.E., Ramenskaya G.V. Assessment of the possibility of replacing the bioequivalence studies *in vivo* on the study of the comparative kinetics of dissolution *in vitro*. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2011; 2 (45): 46-48.

5. Guidelines for developers and manufacturers of drugs to assess the equivalence of *in vitro* generic drugs according to the procedure "biowaver". Moscow, "Remedium", 2010. 16 p.

6. Davydova K.S., Kulinich Yu.I., Shokhin I.E. Test "Dissolution" in the quality control of medicines. *Remedium* 2010; 5: 42.

7. Gerasimov V.B., Zhuravlyova M.V., Rummyantsev A.S. Relevance of postmarketing studies of generics drugs. *Vedomosti NTs ESMP* 2007; 1: 37-40.

8. Kanfer I. Report on the International Workshop on the Biopharmaceutics Classification System (BCS): scientific and regulatory aspects in practice. *Journal of pharmaceutical sciences* 2002; 5 (1): 1-4.

Надійшла 4.07.2014

УДК 616.37-002-036.11

Т. М. Муратова

## ВПЛИВ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ ТА НІКОТИНАМІДУ НА ІНТЕРЛЕЙКІН-1-ПРОДУКУЮЧУ ФУНКЦІЮ МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИН КРОВІ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.37-002-036.11

Т. М. Муратова

### ВЛИЯНИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА НА ИНТЕРЛЕЙКИН-1-ПРОДУЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

На фоне лечения детей, у которых была диагностирована височная эпилепсия с применением в течение месяца леветирацетама (дважды в сутки по 250 мг у детей до 12 лет и 500 мг — старшего возраста), а также никотинамида (10,0 мг дважды в сутки, внутримышечно) в течение двух недель отмечено снижение показателя пролиферативной активности мононуклеарных клеток крови, индуцированной бактериальным липополисахаридом и фитогемагглютинином, показатель выраженности которой до лечения превышал таковой в группе практически здоровых в 2,16 раза. При этом исследуемый показатель был меньше, чем в группе пациентов с традиционным лечением, на 33,5 % ( $p < 0,05$ ), а также на 28,2 % в сравнении с показателем в группе пациентов, которым применяли один леветирацетам ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** височная эпилепсия, леветирацетам, никотинамид, интерлейкин-1.

UDC 616.37-002-036.11

T. M. Muratova

### THE INFLUENCE OF LEVETIRACETAM AND NICOTINAMIDE UPON INTERLEUKIN-1-PRODUCING ACTIVITY OF BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PATIENTS SUFFERING FROM EPILEPSY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** Mechanisms of epileptiform signs precipitation and development are recognized as dependent upon cytokines level, including interleukin-1 (IL-1). Antiepileptic drugs are able to affect the level of cytokines both in blood and nervous tissue.



**Objective** is to determine the functional capacity of those cells which are the sources of IL-1 and peculiarities of this ability under conditions of antiepileptic treatment.

**Material and methods.** All measurements have been performed in children who suffered from temporal epilepsy in accordance to the next scheme: on the third day after abandoning the traditional pharmacotherapy (15 children), after a month long treatment with levetiracetam (LVR) (15 children); after a month long treatment with LVR combined with nicotinamide during the last two weeks of LVR treatment (22 children). LVR (UCB Pharma, Germany) was given twice per day starting with 250 (in children up to 12 years) and 500 (more than 12 years old) mg per one administration with the consequent increasing of dosage of LVR up to 1500–2000 mg. Nicotinamide (5.0% solution) was used in a dosage of 10.0 mg twice per day i. m. With the aim of determination of the functional state of mononuclear cells the index of lymphocytes proliferative activity (ILPA) was determined. It was recalculated as a ratio between relative amount of blast cells in those samples where bacterial lipopolysaccharide (LPS) and phytohemagglutinin (PhGA) activation was performed to the relative number of blast cells in those samples which contained not-activated monocytes and PhGA-activated lymphocytes. The relative number of blast — transformed lymphocytes has been determined as well.

**Results of investigation.** The ILPA index in traditionally treated patients exceeded such one determined in practically healthy persons 2.16 times ( $p < 0.05$ ). At the same time in patients treated with LVR ILPA was higher when compared to control group 1.59 times ( $p < 0.05$ ) and it was reduced when compared with traditionally treated patients by 26.6% ( $p < 0.05$ ). Combined treatment with LVR and nicotinamide (one week administration) resulted in heightening of investigated index, which exceeded such one in control group by 44.1% ( $p < 0.05$ ). At the same time it was diminished by 33.5% in comparison with such one determined in traditionally treated patients ( $p < 0.05$ ). A two-week administration of nicotinamide in combination with LVR resulted in the reduction of ILPA, which was greater when compared with the similar index in control group by 14.2% ( $p > 0.05$ ), and it continued to be less in comparison with the ILPA, which was determined in children treated with LVR by 28.2% ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** 1. The heightened activity of mononuclear cells stimulated with LPS is observed in children who suffered from temporal complex partial epilepsy, which was resistant to traditional treatment, which is in favor for increased ability of mononuclear cells to produce IL-1.

2. Levetiracetam administration in combination with nicotinamide induced potentiated effect of normalization of IL-1-producing activity of blood mononuclear cells.

**Key words:** temporal epilepsy, levetiracetam, nicotinamide, interleukin-1.

Установлено посилення дії протиепілептичного препарату леветирацетаму (ЛВР) на тлі поєднаного застосування з нікотинамідом [2]. Цей препарат має широкий спектр протиепілептичної активності та на відміну від інших протиепілептичних засобів не викликає пригнічення когнітивної функції [6]. Нікотинамід є лігандом бензодіазепінових рецепторів, здатен викликати протисудомні ефекти, нормалізувати патологічно підвищену збудливість утворень головного мозку [3; 8]. Механізми здійснення протисудомної дії препаратів розглядаються в контексті їх здатності відновлювати стан цитокінової системи організму, яка викликає виражені нейротропні впливи [4; 5; 7; 11]. До останнього часу не досліджували вплив поєднаного використання препаратів на стан мононуклеарних клітин крові.

**Мета** дослідження полягала у вивченні функціонального стану мононуклеарних клітин крові — джерела ІЛ-1 у хворих на скроневу епілепсію щодо їх здатності продукувати

ІЛ-1 та особливостей досліджуваних показників за умов застосування комплексу препаратів — ЛВР і нікотинамиду.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили в групі з 52 дітей віком від 10,5 до 18 років, які страждали на скроневу форму комплексної парціальної епілепсії протягом від одного до восьми років. Усі пацієнти до початку лікування з використанням ЛВР і нікотинамиду отримували протиепілептичні препарати — фенобарбітал, дифеніл (фенітоїн), карбамазепін, а також депакін. Слід зазначити, що необхідність припинення традиційного лікування визначалася розвитком нечутливості до поточного лікування і відновленням судомних проявів, тобто формуванням фармакологічної резистентності [6].

Досліджувані показники визначали у крові 15 дітей, яку брали з ліктьової вени на третю добу з моменту відміни традиційного лікування (ТЛ) і на третю добу після припинення

місячного лікування із застосуванням одного ЛВР (15 дітей). Також в окремій групі (22 дитини) застосовували ЛВР протягом 1 міс. і в останні 2 тиж. перед дослідженням комбінували із застосуванням нікотинамиду, після чого на третю добу після припинення лікування також брали кров. Контрольними спостереженнями (група порівняння) служили результати досліджень у 10 практично здорових дітей відповідного віку та статі. Усі дослідження проведені у відповідності до вимог наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. і схвалені комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

Методика застосування ЛВР (Кеппра, “UCB Pharm”, Бельгія) полягала в двократному щодобовому застосуванні препарату, починаючи з дози 250 мг (до 12 років) і 500 мг (після 12 років) на один прийом з подальшим поступовим збільшенням дози препарату до 1500–2000 мг двічі на добу [6]. При визначенні індивідуальної дози препарату виходили з ре-



комендацій застосування у дітей більш високих доз — до 60 мг/кг на добу і більше зважаючи на високу інтенсивність метаболізму [6]. У всіх випадках у пацієнтів спостерегалася добра переносимість препарату, хоча у трьох дітей відмічено підвищену стомлюваність, сонливість і ще у двох — зниження апетиту та нудоту. Нікотинамід (5,0 % розчин, ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна) застосовували по 10,0 мг двічі на добу внутрішньом'язово, дотримуючись рекомендацій, які обмежують загальну добову дозу препарату у дітей залежно від віку.

Визначення здатності моноцитів крові продукувати ІЛ-1 здійснювали за [1]. Методика полягала у виділенні мононуклеарних клітин із крові в градієнті щільності фікол-верграфіну. Клітини активували ліпополісахаридом (ЛПС) *E. coli* 055 ("Serva", Німеччина) імпульсним методом. До клітинної суміші, яка містила як активовані, так і інтактні моноцити та лімфоцити, додавали субоптимальну дозу (1 мкг/мл) фітогем-аглютиніну (ФГА, "Serva", Німеччина) в об'ємі 0,02 мл. Планшети витримували в термостаті при 37 °С з 5,0 % CO<sub>2</sub> протягом 72 год. Після закінчення реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) готували гістологічні мазки клітин, у яких визначали кількість бластних клітин. Здатність продукувати ІЛ-1 виражали індексом стимуляції проліферації лімфоцитів (ІСПЛ), який розраховували за формулою:

$$\text{ІСПЛ} = \text{О/К},$$

де О — кількість бластних клітин (у відсотках) у пробах, які містили активовані ЛПС моноцити і ФГА-стимульовані лімфоцити; К — кількість бластних клітин (у відсотках) у пробах, які містили неактивовані (інтактні) моноцити і ФГА-стимульовані лімфоцити.

Результати досліджень обробляли статистично з викорис-

танням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами.

### Результати дослідження та їх обговорення

У групі пацієнтів із традиційним лікуванням при тривалості інкубації з ЛПС протягом 0,5 год спостерегалася виражена тенденція до стимуляції РБТЛ — кількість бластних клітин становила (25,7±2,8) %, а в групі порівняння — (22,4±3,1) % (p>0,05; рис. 1). Збільшення тривалості інкубації втричі (до 1,5 год) спричинювало зростання досліджуваного показника в 4,1 разу — до (235,7±±21,6) % порівняно з таким, який реєструвався у групі практично здорових — (57,2±4,9) % (p<0,05).

Визначення досліджуваного показника у групі дітей, яким здійснювали лікування з використанням одного лише ЛВР, показало, що за умови 1,5-годинної інкубації з ЛПС кількість бластних клітин дорівнювала (172,4±15,7) %, що в 3,2 разу перевищувало відповідний показник, який реєструвався в

групі практично здорових — (53,1±5,1) % (p<0,05). Причому досліджуваний показник достовірно зменшувався по відношенню до такого, який спостерігався у дітей із традиційним лікуванням, за умови 1,5-годинної інкубації, а саме на 63,7 % (p<0,05; див. рис. 1).

У групі пацієнтів, які отримували ЛВР у комбінації з нікотинамідом, наприкінці першого тижня застосування нікотинаміду та відповідно третього тижня з початку використання ЛВР за тривалості інкубації з ЛПС протягом 0,5 год кількість бластних клітин становила (21,3±3,1) % і не відрізнялася від аналогічного показника в групі порівняння (практично здорові), у якій цей показник дорівнював (18,9±2,7) % (p>0,05; рис. 2). Більш тривала інкубація з ЛПС (1,5 год) засвідчила чітку здатність викликати проліферацію лімфоцитів у відповідь на вплив субоптимальної дози ФГА — кількість бластних клітин сягала (114,6±±12,0) %, що в 2,1 разу перевищувало відповідний показник, зареєстрований у групі практично здорових — (55,3±

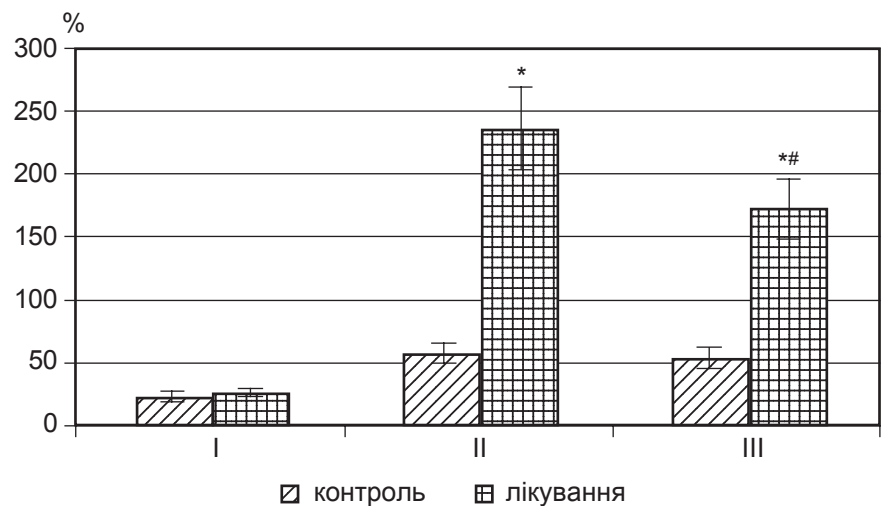


Рис. 1. Вплив роздільного застосування традиційного лікування та леветирацетаму на ІЛ-1-продукуючу активність мононуклеарних клітин крові. За віссю абсцис: I, II — показники в групі дітей з традиційним лікуванням при тривалості інкубації відповідно 0,5 та 1,5 год; III — показники у дітей з використанням одного ЛВР, тривалість інкубації 1,5 год. За віссю ординат: кількість бластних клітин (у відсотках) щодо загальної кількості мононуклеарних клітин, яку було прийнято за 100 %; \* — p<0,05 порівняно з показником у групі контролю; # — p<0,05 порівняно з показником до лікування (ANOVA + Newman-Keuls тест)



$\pm 5,1$ ) % ( $p < 0,05$ ; рис. 2, II). Наприкінці лікування (1 міс. застосування ЛВР і 2 тиж. нікотинаміду) відповідні показники у групах, що отримували лікування, та в контролі дорівнювали ( $64,5 \pm 5,2$ ) і ( $57,2 \pm 4,9$ ) % ( $p > 0,05$ ; див. рис. 2).

Дослідження показника ІСПЛ засвідчило, що в групі пацієнтів із традиційним лікуванням його значення перевищувало відповідний показник у групі практично здорових у 2,16 разу ( $p < 0,05$ ; рис. 3). Водночас за умови лікування з використанням ЛВР ІСПЛ перевищував показник у групі контролю в 1,59 разу ( $p < 0,05$ ) і при цьому був меншим, ніж у групі дітей із використанням традиційного лікування на 26,6 % ( $p < 0,05$ ). На тлі використання ЛВР у комбінації з однотижневим застосуванням нікотинаміду досліджуваний показник був вищим, ніж у групі контролю, на 44,1 % ( $p < 0,05$ ) і одночасно меншим, ніж у пацієнтів із традиційним лікуванням, на 33,5 % ( $p < 0,05$ ). Двотижневе застосування нікотинаміду і відповідно чотиритижневе використання ЛВР викликало зменшення ІСПЛ, величина якого перевищувала показник у групі контролю на 14,2 % ( $p > 0,05$ ) і одночасно була меншою порівняно до такої у групі дітей із використанням одного ЛВР на 28,2 % ( $p < 0,05$ ; рис. 3).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у дітей, які страждають на резистентну до фармакологічного лікування форму скроневої епілепсії, спостерігається підвищення функціональної здатності мононуклеарних клітин крові до продукування ІЛ-1. Слід наголосити, що в патогенезі нейропатологічних синдромів, які виникають як за механізмом гіперактивації нейрональних утворень, так і за механізмом нейродегенеративних змін, важливу роль відіграють цитокіни — медіатори запалення [3]. Так, встановлено, що виникнення та розвиток хроні-

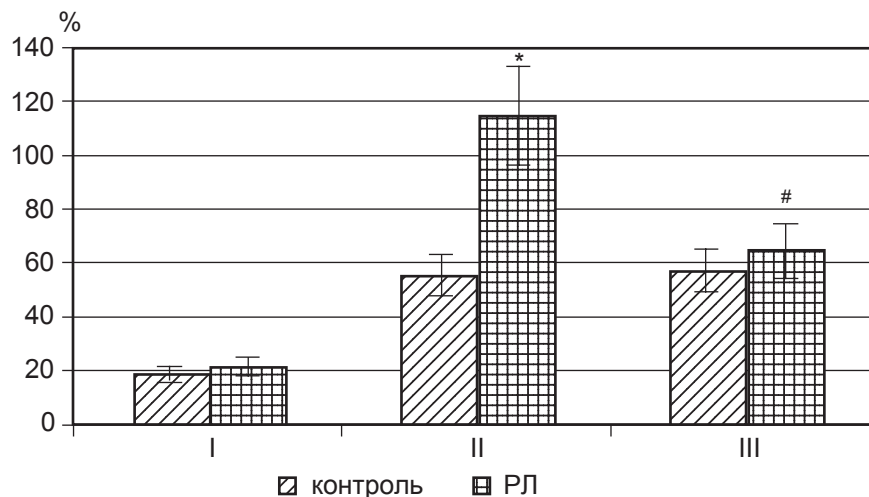


Рис. 2. Вплив леветирацетаму та нікотинаміду на ІЛ-1-продукуючу активність мононуклеарних клітин крові. За віссю абсцис: I, II — показники у групі дітей з комбінованим використанням ЛВР і нікотинаміду протягом 1 тиж., тривалість інкубації — 0,5 та 1,5 год відповідно; III — показники у дітей з використанням ЛВР і нікотинаміду протягом 2 тиж., тривалість інкубації 1,5 год. За віссю ординат: кількість бластних клітин (у відсотках) щодо загальної кількості мононуклеарних клітин, яку було прийнято за 100 %; \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі контролю; # —  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування (ANOVA + Newman-Keuls тест)

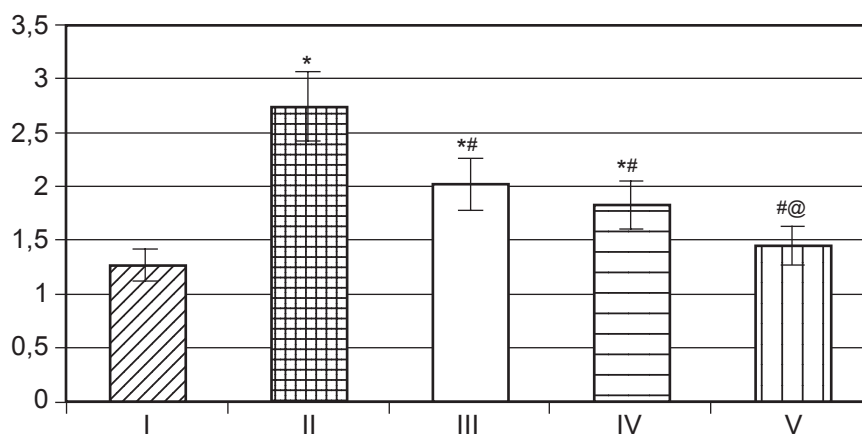


Рис. 3. Вплив леветирацетаму та нікотинаміду на індекс стимуляції проліферації лімфоцитів у хворих на епілепсію. За віссю абсцис: I — контроль (практично здорові); II — традиційне лікування; III — застосування одного ЛВР; IV — однотижневе застосування ЛВР і нікотинаміду; V — двотижневе застосування ЛВР і нікотинаміду; за віссю ординат — величина ІСПЛ; \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі контролю; # —  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування; @ —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі з використанням одного ЛВР (ANOVA + Newman-Keuls тест)

ного епілептичного синдрому, а також формування відповідних поведінкових розладів у міжпадовому періоді відбувається за умов підвищення продукції прозапальних цитокінів — зокрема ІЛ-1-бета [3]. ІЛ-1 є представником сімейства цитокінів, які опосередкують

широкий спектр змін в організмі при розвитку запального процесу, а також стресорних реакцій [4].

Важливим є визначена у цьому дослідженні зміна функціонального стану клітин крові, які таким чином можуть впливати на структури голов-





ного мозку, тому що для цитокінів існують специфічні транспортні протеїни, які забезпечують їх переміщення через гемато-енцефалічний бар'єр [4].

Отримані у нашому дослідженні результати засвідчили, що використання ЛВР забезпечує зменшення здатності мононуклеарних клітин до продукції ІЛ-1 і цей ефект значно посилюється при поєднаному використанні ЛВР і нікотинамідом. Слід зазначити, що у хворих на епілепсію застосування карбамазепіну, вальпроату та фенітоїну викликає збільшення вмісту ІЛ-1-бета, ІЛ-2, ІЛ-5, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлин-альфа в крові [4; 5]. Так, установлено останнім часом протизапальна дія нікотинамідом може бути пов'язана зі зменшенням впливів ІЛ-1-бета та фактора некрозу пухлин-альфа [10; 11].

Реалізація нейропротекторної дії нікотинамідом також здійснюється за рахунок активації низки генів системи контролю збудливості нейронів [10]. Установлено, що нікотинамід збільшує експресію генів, які кодують білки-компоненти калієвих і натрієвих вольт-залежних каналів, а також кальцієвих потенціал-залежних каналів нейрональної мембрани [10]. При цьому слід відмітити, що експресія глікопротеїну 2b (Sv2b) синаптичних везикул специфічно збільшується під впливом нікотинамідом у щурів з черепно-мозковою травмою і цей глікопротеїн відіграє суттєву роль у механізмах епілептогенного збудження [10; 11]. Слід також зазначити, що SV2B регулює пресинаптичні кальцієві канали і він є мішенню впливу антиепілептичних препаратів, зокрема ЛВР [7; 9].

## Висновки

1. У дітей, які страждають на скроневу резистентну до фармакологічного лікування епілепсію, спостерігається підвищення стимульованої ліпо-

полісахаридом активності мононуклеарних клітин крові, яке свідчить про збільшення синтезу та вивільнення інтерлейкіну-1.

2. Застосування леветирацетаму у поєднанні з нікотинамідом викликає потенційований ефект нормалізації інтерлейкіну-1-продукуючої активності мононуклеарних клітин крові.

Можна припустити, що в подальшому комбіноване використання леветирацетаму та нікотинамідом буде ефективно використане для корекції неврологічного й імунологічного стану пацієнтів, які страждають на епілепсію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адаменко Г. П. Метод определения интерлейкина-1 в культуре лимфоцитов и активированных импульсным способом моноцитов крови человека / Г. П. Адаменко // Лабораторное дело. – 1990. – № 5. – С. 42–45.
2. Муратова Т. М. Особенности судом, що викликані епілептогенами з різним механізмом нейротропної дії за умов поєданого застосування леветирацетаму та нікотинамідом / Т. М. Муратова // 13-ті читання Підвищючого. Одеса, 19–20 червня 2014 р. – Одеса, 2014. – С. 176–177.
3. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одеса : Астропринт, 1999. – 272 с.
4. Andrzejczak D. Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs / D. Andrzejczak // Neurologia i Neurochirurgia Polska. – 2011. – Vol. 45, N 3. – P. 275–285.
5. Basta-Kaim A. Effects of antiepileptic drugs on immune system / A. Basta-Kaim, B. Budziszewska, W. Laso'n // Przegląd Lekarski. – 2008. – Vol. 65, N 11. – P. 799–802.
6. Incecik F. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children / F. Incecik, M. O. Herguner, S. Altunbasak // J. Pediatr. Neurosci. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 19–22.
7. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: pre-clinical data / T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, P. Boon // CNS Drug Rev. – 2007. – Vol. 13. – P. 3–56.
8. Bourgeois B. F. D. Potentiation of the antiepileptic activity of phenobarbital by nicotinamide / B. F. D. Bourgeois, W. E. Dodson, J. A. Ferrendelli // Epilepsia. – 1983. – Vol. 24 (2). – P. 238–244.
9. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release /

Q. F. Wan, Z. Y. Zhou, P. Thakur [et al.] // Neuron. – 2010. – Vol. 66. – P. 884–895.

10. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model / G. D. Anderson, T. C. Peterson, F. M. Farin [et al.] // Front. Neurosci., 26 February 2013. DOI:10.3389/fnins.2013.00021.

11. TNF-alpha inhibitors with anti-oxidative stress activity from natural products / J. Li, H. Zhang, W. Huang [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 12, N 13. – P. 1408–1421.

## REFERENCES

1. Adamenko G.P. The method of determination of interleukin-1 in lymphocytes culture using impulsive method of human blood monocytes activation. *Lab. delo*. 1990; 5: 42-45.
2. Muratova T.N. The peculiarities of seizures, which were induced by epileptogens with different mechanisms of neurotropic action under conditions of combined usage of levetiracetam and nicotinamide. *13 Podvysotskii Proceedings*. Odessa, 19–20 June, 2014: 176-177.
3. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. Kindling and epileptic activity. Odessa. Astroprint, 1999. 272 p.
4. Andrzejczak D. Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45 (3): 275-285.
5. Basta-Kaim A., Budziszewska B., Laso'n W. Effects of antiepileptic drugs on immune system. *Przegląd Lekarski* 2008; 65 (11): 799-802.
6. Incecik F., Herguner M.O., Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J. Pediatr. Neurosci.* 2012; 7 (1): 19-22.
7. De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: pre-clinical data. *CNS Drug Rev.* 2007; 13: 3-56.
8. Bourgeois B.F.D., Dodson W.E., Ferrendelli J.A. Potentiation of the antiepileptic activity of phenobarbital by nicotinamide. *Epilepsia* 1983; 24 (2): 238-244.
9. Wan Q.F., Zhou Z.Y., Thakur P. et al. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release. *Neuron* 2010; 66: 884-895.
10. Anderson G.D., Peterson T.C., Farin F.M. et al. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model. *Front. Neurosci.*, 26 February 2013. DOI:10.3389/fnins.2013.00021.
11. Li J., Zhang H., Huang W., Qian H., Li Y. TNF-alpha inhibitors with anti-oxidative stress activity from natural products. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2012; 12 (13): 1408-1421.

Надійшла 18.08.2014

