

Ключові слова: спайкова хвороба очеревини, больовий синдром, пентоксифілін, ліпоєва кислота, комплексна фармакокорекція.

Key words: adhesive peritoneal disease, pain syndrome, pentoxifylline, lipoic acid, complex pharmaco-correction.

УДК 616.82:616-092.9

ЕФЕКТИ БЛОКАДИ РЕЦЕПТОРІВ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ЗА УМОВ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

EFFECTS OF INTERACTIONAL RECEPTORS OF INTERLEUKIN-1
UNDER CONDITIONS OF CONVULSIVE SYNDROME

Крепеч Ю.С., Остапенко І.О.

Одеський національний медичний університет

Зважаючи на циркуляцію в організмі представників сімейства про- та протизапальних цитокінів, саме цитокіни вважаються модуляторами активності ЦНС. Показано залучення імунної системи до патогенезу судомного синдрому з формуванням при цьому патологічної дезінтеграції нервової та імунної системи. Показано зростання ІЛ в крові та мозку WAG/Rij щурів із генетично детермінованою абсансною епілепсією. Протягом кіндлінгу відбувається індуковане фактором некрозу пухлини зростання кількості інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) в крові та тканині мозку щурів.

Мета роботи – з'ясування особливостей блокади ІЛ-1 рецепторів за умов епілептичної активності (ЕпА) в експерименті.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 250 г. Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях. Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували 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

Рекомбінантний антагоніст інтерлейкіну-1 (РАІІ; НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, РФ) при відтворенні

кіндлінгу вводили щурам в/очер дозами 2.5, 5.0, 7.5 та 10.0 мг/кг за 30 хв до введення епілептогену.

Кіндлінговим щурам (через добу після останньої, 24-ї ін'єкції ПКТ) через завчасно імплантовані канюлі за координатами стереотаксичного атласу вводили РАІЛ в бокові шлуночки мозку (АР=0,8; L=1,5; Н=3,5) об'ємом 2,0 μ л дозою 10 та 20 μ г. Через 30 хв після цього щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 см x 25 см x 30 см), вводили ПКТ дозою 2.0 мг/кг та реєстрували вираженість судомних реакцій за 6-бальною шкалою.

За умов блокади ІЛ-1 рецепторів введенням РАІЛ дозами 2.5, 5.0 та 7.5 мг/кг після останньої, 24-ї ін'єкції ПКТ характер вираженості судомних проявів був стівставним 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, що проявлялося суттєвим (на 35%; $p < 0,05$) подовженням латентного періоду перших ПКТ-індукованих судом.

При впливі блокади ІЛ-1 рецепторів на розвиток кіндлінг-індукованої ЕпА було встановлено уповільнення розвитку ПКТ-індукованого кіндлінгу, що проявляється зменшенням інтенсивності судомних реакцій при введенні РАІЛ максимальною дозою.

Внутрішньошлуночкове введення РАІЛ (10 μ г) кіндлінговим щурам характеризувалося розвитком генералізованих судомних нападів лише у 2 щурів із 6 ($p < 0,05$). Латентний період перших судом за таких умов збільшився на 74,5%, що значно перевищило відповідний показник у кіндлінгових щурів, яким РАІЛ не вводили ($p < 0,001$). Аналогічну вираженість мали ПКТ-спричинені судами в кіндлінгових щурів після внутрішньомозкового введення РАІЛ вдвічі більшою дозою.

Таким чином, отримані результати свідчать про розвиток протисудомних ефектів за умов блокади інтерлейкінових рецепторів. Протисудомний ефект був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості щурів з клоніко-тонічними нападами та подовженням їхнього латентного періоду. Проте, максимальної вираженості в аспекти протисудомної дії було досягнуто при застосуванні РАІЛ максимальною дозою.

Встановлено, що 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 вже сформованим

кіндлінгом, так і за умов його розвитку, що передбачає вплив блокади цитокинових рецепторів на різні механізми епілептогенезу.

Отримані дані певним чином узгоджуються з отриманими раніше (Вастьянов Р.С., Стрельнікова Ю.С., 2015), коли при введенні РАІЛ максимальною дозою були досягнуті протисудомні ефекти за умов гострих генералізованих судом, індукованих конвульсантами з різним механізмом реалізації конвульсивної дії.

Наші результати свідчать про максимальну вираженість протисудомного ефекту блокування ІЛ-1 рецепторів у кіндлінгових щурів після внутрішньолікворного введення досліджуваної сполуки, швидкий розвиток якого можливо пояснити безпосереднім надходженням РАІЛ та швидким блокуванням активності відповідних цитокинових рецепторів. Зареєстрований протисудомний ефект в разі блокування функціональної активності ІЛ-1 рецепторів проявляється зменшенням інтенсивності стійких щодо фармакокорекції кіндлінгових судом, зменшенням кількості тварин з генералізованими клоніко-тонічними судомними нападами та збільшенням латентного періоду перших судомних реакцій.

Отримані дані висвітлюють опосередкування патогенезу судомного синдрому системою прозапальних цитокинів, що є експериментальним обґрунтуванням ймовірного протисудомного ефекту в разі блокади інтерлейкінових рецепторів. Відзначимо перспективи клінічного тестування ефектів блокаторів цитокинових рецепторів у відповідного контингенту хворих на підставі отриманих експериментальних даних стосовно розвитку протисудомних ефектів на різних моделях судомного синдрому в разі блокування активності інтерлейкінових рецепторів.

Ключові слова: цитокіни, інтерлейкін-1, рекомбінантний антагоніст інтерлейкіну-1, кіндлінг, судомна активність, патогенетичні механізми.

Key words: cytokines, interleukin-1, recombinant interleukin-1 antagonist, hardening, convulsive activity, pathogenetic mechanisms.