

мг/кг). Всем крысам наносили травмы нижней челюсти путем перфорации и образования дефекта. В дальнейшем наблюдали за клиническими признаками заживлением области перфорационного дефекта. При заболевании гепатобилиарного тракта у половины подопытных животных осложнения встречались в 3,3 раза больше, чем у здоровых. Доказано, что использование квертулина уменьшает количество осложнений в 2,6 раза. Клинические проявления заживления перфорационного дефекта нижней челюсти крыс на фоне использования квертулина улучшаются на 4,1±0,7 дней.

Ключевые слова: крыса, челюстно-лицевая участок, перфорационное дефект нижней челюсти, квертулин

Polischuk S.S.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF INFLUENCE OF KVERTULIN ON HEALING OF TRAUMATIC INJURIES OF MANDIBLE OF RATS AT DYSFUNCTION OF HEPATOBILIARY TRACT IN EXPERIMENT

Summary. An experiment was conducted on 80 white rats-males of line of Vistar, by mass 240-270 g. In the process of study rats were divided into 4 groups: control group (with the injury of mandible); experimental group №1 (with the injury of mandible and crossing of bile duct); experimental group №2 (with the injury of mandible, that in the day of injuring of jaw and the next 2 weeks, were added to the meal the kvertulin in the dose of 200 mg on the kilogram of mass of rat); experimental group №3 (with the injury of mandible and crossed bile duct, that in the day of injuring of jaw and the next 2 weeks, were added to the meal the Kvertulin in the dose of 200 mg on the kilogram of mass of rat). The injury of mandible to all rats was inflicted by a perforation and formation of defect. Further observed the clinical signs of healing of area of perforated defect. At diseases of hepatobiliary tract at the halves of the experienced animals were registered complications, that in 3,3 times more than in healthy ones. At the use the kvertulin amount of complications diminishes in 2,6 times. The clinical manifestations of healing of perforated defect of mandible of rats on a background the use of kvertulin get better on 4,1±0,7 days.

Key words: rat, maxillofacial area, perforated defect of mandible, Kvertulin.

Рецензент - д.мед.н., проф. Шувалов С.М.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2016 р.

Поліщук Сергій Степанович - к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)664120; vitadok@mail.ru

© Васьнянов Р.С., Крепец Ю.С.

УДК: 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

Васьнянов Р.С., Крепец Ю.С.

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

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ ВВЕДЕНЬ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІН-1 РЕЦЕПТОРІВ НА СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗІ

Резюме. Отримані експериментальні дані свідчать про розвиток протисудомної дії в разі внутрішньомозкових введень рекомбінантного антагоністу інтерлейкін-1 рецепторів (РАІЛ). Його стереотаксичне введення у вентральний гіпокамп, ретикулярну частину чорної речовини та у лікворну систему спричинило протисудомну дію, яка переважно виражалася зменшенням інтенсивності кіндлінг-індукованих судом. За умов внутрішньомозкових введень РАІЛ при кіндлінзі найбільш виражену протисудомну дію було зареєстровано при його внутрішньошлуночкової мікроін'єкції, яка додатково характеризувалася збільшенням латентного періоду перших судомних реакцій та зменшенням числа щурів з клоніко-тонічними нападами. Відносно менш ефективною була вираженість протисудомної дії внаслідок блокади інтерлейкін-1 рецепторів при внутрішньогіпокампальному та внутрішньонігальному введенні РАІЛ, відповідно. Автори констатують принципову можливість розвитку протисудомного ефекту при експериментальній моделі хронічного епілептогенезу в разі внутрішньомозкових введеннях РАІЛ.

Ключові слова: кіндлінг, вентральний гіпокамп, чорна речовина, шлуночки мозку, рекомбінантний антагоніст інтерлейкін-1 рецепторів, протисудомний ефект.

Вступ

Зважаючи на циркуляцію в організмі представників сімейства про- та протизапальних цитокінів останні вважаються модуляторами активності ЦНС. Відомо, що протягом перших хвилин з моменту ініціації судомної активності з тканини мозку вивільняються прозапальні цитокіни та фактори росту, одним із представників яких є інтерлейкін-1-бета (IL-1 β) [11, 14]. Показано, що IL-1 β змінює реактивність мозку щодо судомних впливів, модулює вираженість судомних реакцій та індукує просудомні впливи [8, 10, 13]. З іншого боку, блокада актив-

ності рецепторів, з якими зв'язується IL-1 β , спричиняє протизапальні [6], нейропротекторні [9] та протисудомні ефекти за умов гострої та хронічної форм судомної активності [12].

Гостра генералізована та хронічна судомна активність при блокаді інтерлейкін-1 (IL-1) рецепторів внаслідок застосування рекомбінантного антагоністу інтерлейкіну-1 (РАІЛ) [1, 2, 4] пригнічується. Відзначено також затримку формування пікротоксін-індукованого кіндлінга [4]. Інтерес викликає дослідження впливу блокади IL-1

рецепторів в разі внутрішньомозкових введень РАІЛ. **Мета** роботи - дослідження інтенсивності хронічної судомної активності за умов пікротоксин (ПКТ) - індукваного кіндлінга та внаслідок внутрішньо мозкових введень 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 модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового введення пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина) підпороговою дозою в діапазоні від 0.9 до 1.1 мг/кг [5]. Кіндлінговим щурам (через добу після останньої, 24-ї ін'єкції ПКТ) через завчасно імплантовані канюлі за координатами стереотаксичного атласу L.Kruger (1995) вводили рекомбінантний антагоніст інтерлейкіну-1 (РАІЛ; НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, РФ) у бокові шлуночки мозку (AP=0,8; L=1,5; H=3,5), вентральний гіпокамп (AP=-4,8; L=4,5; H=7,0) та ретикулярну частину чорної речовини (AP=-4,8; L=2,5; H=8,0) об'ємом 2,0 л дозою 10 та 20 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 [5]. Оцінювали латентний період перших судомних реакцій, підраховували число щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами. У кожній дослідній групі було по 6 щурів, в контрольній (внутрішньомозкові введення 0.9% фізіологічного розчину NaCl кіндлінговим тваринам) - 18 щурів.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулліза, та непараметричного критерію Крушквал-Валліса. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Перші судомні ПКТ-спричинені реакції в щурів через 24 год після останньої ін'єкції конвульсанту розвивалися через $15,3 \pm 1,4$ хв та мали характер переважних генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів (11 щурів із 18) в тому числі і повторних (5 щурів із 18), з розвитком післянападової депресії та вегетативними розладами (табл. 1). Внутрішньомозкове введення РАІЛ (10 г) характеризувалося розвитком генералізованих судомних нападів лише у 2 щурів із 6 ($p < 0,05$;

Число щурів із генералізованими нападами, %

■ Контроль	□ РАІЛ (10) в/шпун	▣ РАІЛ (20) в/шпун
▨ РАІЛ (10) в/гіп	▩ РАІЛ (20) в/гіп	▧ РАІЛ (10) в/нігр
▦ РАІЛ (20) в/нігр		

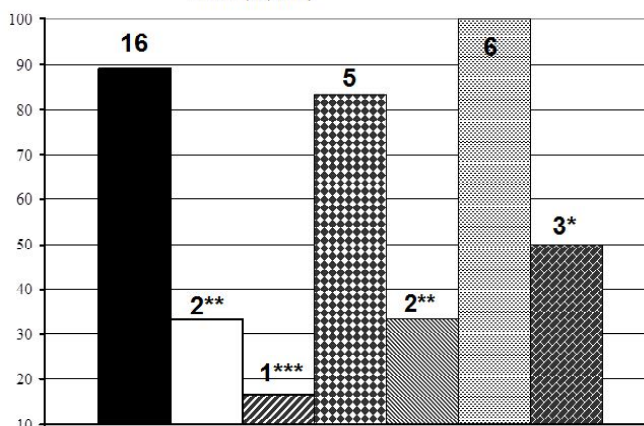


Рис. 1. Вплив внутрішньомозкових введень РАІЛ та число щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами при кіндлінзі.

Примітка: цифри понад стовпчиками означають число тварин з генералізованими клоніко-тонічними нападами; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності показника порівняно з таким показником у щурів контрольної групи (статистичний критерій Крушквал-Валліса).

рис. 1). Латентний період перших судом за таких умов збільшився на 74,5%, що значно перевищило відповідний показник у контрольній групі ($p < 0,001$, табл. 1). Аналогічну вираженість мали ПКТ-спричинені судоми в кіндлінгових щурів після внутрішньомозкового введення РАІЛ вдвічі більшою дозою.

Внутрішньогіпокампальне введення РАІЛ (10 (10 г) не змінило вираженість ПКТ-спричинених судомних реакцій порівняно з відповідними досліджуваними показниками в контрольних спостереженнях ($p > 0,05$). Пікротоксин-спричинені судоми в кіндлінгових щурів після внутрішньогіпокампального введення РАІЛ дозою 20 г характеризувалися розвитком генералізованих судомних нападів у 2 тварин із 6, що за кількістю тварин з генералізованими нападами та інтенсивністю судомних проявів було менше, ніж в контролі (в обох випадках $p < 0,01$). Латентний період перших судом при цьому навіл перевищував відповідний показник у кіндлінгових щурів з внутрішньогіпокампальним введенням 0.9% фізіологічного розчину NaCl ($p < 0,01$).

Вираженість ПКТ-спричинених судом у кіндлінгових щурів після внутрішньонігрального введення РАІЛ дозою 10 г була співставною з такими показниками контрольної групи ($p > 0,05$). Інтенсивність судом у кіндлінгових щурів при внутрішньонігральному введенні РАІЛ дозою 20 г була менше, ніж у контролі ($p < 0,05$, табл. 1) та менше, ніж у кіндлінгових щурів, яким вводили РАІЛ ($p < 0,01$). Генералізовані судоми за таких умов реєстрували у 3 щурів із 6 відповідного показника контрольної групи ($p < 0,05$; рис. 1). Латентний період судом при цьому суттєво не змінювався ($p > 0,05$) порівняно з

Таблиця 1. Вплив внутрішньомозкових введень РАІЛ на вираженість кіндлінг-індукованих судом.

Групи щурів, дози РАІЛ, кількість тварин	Число щурів з судомами інтенсивністю						P, порівняно з контролем	Латентний період судомних реакцій, M±m, сек.
	0	1	2	3	4	5		
Контроль, n=18	0	0	0	2	11	5	-	15,3±1,4
Внутрішньошлуночкові введення: РАІЛ (10 μг), n=6 РАІЛ (20 μг), n=6	0	0	2	2	2	0	<0,01	26,7±2,5***
	0	0	4	1	1	0	=0,01	32,1±2,9***
Внутрішньогіпокампальні введення: РАІЛ (10 μг), n=6 РАІЛ (20 μг), n=6	0	0	0	1	5	0	>0,05	18,4±1,9
	0	0	2	2	2	0	<0,01	23,6±2,1**
Внутрішньонігральні введення: РАІЛ (10 μг), n=6 РАІЛ (20 μг), n=6	0	0	0	0	4	2	>0,05	17,1±1,5
	0	0	1	2	3	0	<0,05	16,4±1,5

Примітки: вірогідні розбіжності інтенсивності судом обраховували за допомогою статистичного критерію Крушквал-Валліс; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в кіндлінгових щурів (статистичний критерій АНОВА).

таким показником у кіндлінгових щурів (введення фізрозчину).

Отримані дані висвітлюють широкий діапазон розвитку протисудомної дії за умов блокування активності ІЛ-1 рецепторів. З'ясовано, що пригнічується вираженість судомної активності в разі блокади цитокінових рецепторів за умов внутрішньомозкових введень РАІЛ додатково до ефекту гальмування гострої генералізованої, кіндлінг-спричиненої судомної активності та такої за умов посткіндлінгу в разі системного введення РАІЛ.

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 цитокінових рецепторів. Відносно меншу ефективність внутрішньогіпокампального та внутрішньонігрального введень РАІЛ пояснюємо необхідністю сполуки після її введення у відповідне утворення мозку зв'язуватися з відповідними типами цитокінових рецепторів, яких там обмаль або вони відсутні [7], або необхідністю її розповсюдження по іншим утворенням мозку, що потребує додаткового часу, наявності транспортних процесів та ін, що в підсумку суттєво лімітує перспективу розвитку протисудомного ефекту в разі блокування активності цитокінових рецепторів.

Зареєстрований протисудомний ефект в разі блокування функціональної активності ІЛ-1 рецепторів проявляється зменшенням інтенсивності стійких до фармакокорекції кіндлінгових судом, зменшенням кількості тварин з генералізованими клоніко-тонічними судомними нападами та збільшенням латентного періоду перших судомних реакцій. Важливо, що захисний ефект розвивався після внутрішньогіпокампального введення РАІЛ та був мінімально виражений після внутрішньонігрального введення сполуки. Це демонструє можливість безпосередньої блокади ІЛ-1 рецепторів у вен-

тральному гіпокампі та перигіпокампальній ділянці, що є принциповим, зважаючи на детермінантну роль гіпокампу в патогенезі хронічної судомної активності [3].

Таким чином, розвиток протисудомної дії після внутрішньомозкових - переважно інтрацеребровентрикулярного та інтрагіпокампального - введень РАІЛ у щурів з ПКТ-індукованим кіндлінгом додає повної картини стосовно реалізації ефектів блокади активності ІЛ-1 рецепторів. За вказаних умов реалізується протисудомна дія при гострих генералізованих судамах з різними механізмами ініціації конвульсивного впливу [1]. Системне введення РАІЛ затримує розвиток хронічної судомної активності при пікротоксиновому кіндлінзі [4], пригнічує судомну активність за умов кіндлінга та посткіндлінга [2]. Всі вказані вище ефекти застосування РАІЛ є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічної ефективності блокади ІЛ-1 рецепторів у хворих з резистентними формами епілепсії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Внутрішньомозкові введення РАІЛ спричиняють розвиток протисудомного ефекту за умов кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності.

2. Найвиразніший протисудомний ефект було досягнуто при внутрішньошлуночковому введенні РАІЛ. Відносно менше виражений протисудомний ефект реєстрували при внутрішньогіпокампальному введенні сполуки. Найменша ефективність була досягнута при введенні РАІЛ в ретикулярну частину чорної речовини.

3. Відзначений протисудомний ефект після внутрішньомозкових введень РАІЛ характеризувався зменшенням інтенсивності кіндлінгових судом, зменшенням кількості тварин з генералізованими клоніко-тонічними нападами та збільшенням латентного періоду перших судомних реакцій.

Перспективи подальших розробок, на наш погляд, полягають у визначенні можливих механізмів реалізації протисудомної активності РАІЛ або у з'ясуванні певних

утворень мозку, модуляція функціональної активності яких впливає на антиепілептичну активність досліджуваної сполуки.

Автори висловлюють подяку за люб'язно наданий

РАІЛ академіку РАН, завідувачу кафедри неврології Першого Санкт-Петербурзького державного медуніверситету ім. І.П. Павлова професору Олександрю Онисимовичу Скоромцю.

Список літератури

1. Вастьянов Р.С. Выраженность острых генерализованных судом за умов блокади інтерлейкін-1-бета рецепторів / Р.С. Вастьянов, Ю.С. Стрельнікова // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2015.- №25.- С.76-81.
2. Вастьянов Р.С. Патогенетична роль системи цитокінів при хронічному судомному синдромі /Р.С. Вастьянов, Ю.С. Стрельнікова //Експерим. і клін. мед.- 2016.- №2 (71).- С.36-40.
3. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы /Г.Н.Крыжановский.- М.: Медицина, 1980.- 358с.
4. Стрельнікова Ю.С. Вплив рекомбінантного антагоністу інтерлейкін-1 рецепторів на кіндлінг-індуковану судомну активність /Ю.С.Стрельнікова //Інтегративна Антропологія.- 2016.- №1 (27).- С.62-65.
5. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность /А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.И. Брусенцов.- Одесса: Астропринт, 1999.- 191с.
6. Dinarello C.A. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans / C.A. Dinarello, J.W. van der Meer // Semin. Immunol.- 2013.- Vol.25, №6.- P.469-484.Friedman W.J. Cytokines regulate expression of the type 1 interleukin-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia / W.J.Friedman //Exp. Neurol.- 2001.- Vol.168, №1.- P.23-31.
7. IL-1b: an important cytokine associated with febrile seizures? /H.M.Yu, W.H.Liu, X.H.He [et al.] //Neurosci. Bull.- 2012.- Vol.28, №3.- P.301-308.
8. Interleukin-1 and stroke: biomarker, harbinger of damage, and therapeutic target /A.Denes, E.Pinteaux, N.J.Rothwell [et al.] //Cerebrovasc. Dis.- 2011.- Vol.32, №6.- P.517-527.
9. Interleukin-1b, seizures and neuronal cell death /J.S.Medel-Matus, L.X.Cortijo-Palacios, D.M.Ilvarez-Croda [et al.] // Rev. Peru Med. Exp. Salud. Publica.- 2013.- Vol.30, №2.- P.262-267.
10. Legido A. Eperimental studies in epilepsy: immunologic and inflammatory mechanisms /A.Legido, C.D. Katsetos //Semin. Pediatr. Neurol.- 2014.- Vol.21, №3.- P.197-206.
11. Pharmacological blockade of IL-1b/IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal lobe epilepsy /F.M. Noe, N.Polascheck, F.Frigerio [et al.] //Neurobiol. Dis.- 2013.- Vol.59.- P.183-193.
12. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis / A.Saghazadeh, M.Gharedaghi, A.Meysamie [et al.] //Rev. Neurosci.- 2014.- Vol.25, №2.- P.281-305.
13. Vezzani A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A.Vezzani, T.Granata //Epilepsia.- 2005.- Vol.46.- P.1724-1743.

Вастьянов Р.С., Крепец Ю.С.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ВВЕДЕНИЙ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИН-1 РЕЦЕПТОРОВ НА СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

Резюме. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о развитии противосудорожного действия при внутримозговых введениях рекомбинантного антагониста интерлейкин-1 рецепторов (РАИЛ). Его стереотаксическое введение в вентральный гиппокамп, ретикулярную часть черного вещества и в ликворную систему способствует развитию противосудорожного действия, которое преимущественно выразилось снижением интенсивности киндлинговых судорог. В условиях внутримозговых введений РАИЛ при киндлинге наиболее выраженное противосудорожное действие было зарегистрировано при его внутрижелудочковой микроинъекции, которое дополнительно характеризовалась увеличением латентного периода первых судорожных реакций и уменьшением числа крыс с клонико-тоническими припадками. Относительно менее эффективной была выраженность противосудорожного действия вследствие блокады интерлейкин-1 рецепторов при внутривентрикулярном и внутринигральном введении РАИЛ, соответственно. Авторы констатируют принципиальную возможность развития противосудорожного эффекта при экспериментальной модели хронического эпилептогенеза вследствие внутримозговых введений РАИЛ.
Ключевые слова: киндлинг, вентральный гиппокамп, черное вещество, желудочки мозга, рекомбинантный антагонист интерлейкин-1 рецепторов, противосудорожный эффект.

Vastyanov R.S., Krepec Yu.S.

RECOMBINANT INTERLEUKIN-1 RECEPTORS ANTAGONIST INTRACEREBRAL ADMINISTRATIONS INFLUENCE ON EXPERIMENTAL CONVULSIVE ACTIVITY

Summary. The data of experimental trials are given showing the development of anticonvulsive action in case of recombinant antagonist of interleukin-1-beta (RAIL) intracerebral administrations. RAIL intrahippocampal, intranigral and intracerebroventricular stereotactic microinjections resulted in anticonvulsive efficacy expressed mainly by seizure intensity decreasing. The most pronounced antiseizure effects were obtained after RAIL intracerebroventricular microinjection which additionally characterized by the first convulsive reactions latency increase and the number of rats with tonic-clonic seizures decrease. Relatively less effective was the severity of the RAIL-induced anticonvulsant action due to the intrahippocampal and intranigral interleukin-1 receptors blockade, respectively. The authors state the fundamental possibility of the anticonvulsive efficacy after RAIL intracerebral administrations in conditions of experimental chronic epileptogenesis.

Key words: kindling, ventral hippocampus, black substance, cerebral ventricles, recombinant interleukin-1 receptors antagonist, anticonvulsive effect.

Рецензент д.мед.н., проф. Гунас И.В.

Стаття надійшла до редакції 9.06.2016 г.

Вастьянов Руслан Сергійович - д. мед. н., професор, зав. кафедри загальної та клін. патофізіології ім.В.В.Підвисоцького Одеського НМУ, +38(067)7347499; vastyanov@mail.ru

Крепец Юлія Сергіївна - здобувач кафедри кафедри загальної та клін. патофізіології ім.В.В.Підвисоцького Одеського НМУ, +38(0033)1147583; 13yula13@mail.ru