

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ВАСТЬЯНОВ Руслан Сергійович**

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ  
АКТИВНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЕПІЛЕПСІЇ  
(експериментальне дослідження)**

14.03.04 - патологічна фізіологія

**А в т о р е ф е р а т**  
дисертації на здобуття наукового  
ступеня доктора медичних наук

Одеса - 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **ШАНДРА Олексій Антонович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри фізіології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, заслужений діяч науки і техніки України **РЕЗНІКОВ Олександр Григорович**, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації

доктор медичних наук, професор **НАСІБУЛЛІН Борис Абдуллайович**, Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України, м. Одеса, головний науковий співробітник клініко-діагностичної лабораторії

доктор медичних наук, професор **ДЕГТЯРЕНКО Тетяна Володимирівна**, Південно-український національний педагогічний університет ім. К.Д. Ушинського МОН України, м. Одеса, завідувач кафедри спеціальної педагогіки і психології

Захист відбудеться **«24» грудня 2013 р.** о **11** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий **«22» листопада 2013 р.**

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, д.мед.н., професор



В.В. Годован

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Епілепсія – хронічне захворювання головного мозку, яке проявляється розвитком повторних судом з порушенням моторних, сенсорних, вегетативних, когнітивних або психічних функцій, обумовлених надмірними електричними розрядами в корі головного мозку [Rees P. M. et al., 2007; Sadleir L. G., Scheffer I. E., 2010; Bialer M., 2012; Coppola A., 2012; Dhir A., 2012; Naderi N. et al., 2012; Sankar R. et al., 2012]. Частота виникнення епілепсії в різних країнах коливається від 50 до 70 випадків на 100000 населення, розповсюдженість захворювання становить 5-10 випадків на 1000 осіб [Medina L.S. et al., 2007; Кузнецова Л. В. и соавт., 2011; Wood J.C. et al., 2011]. В Україні кількість хворих на епілепсію дорівнює 500000 пацієнтів, в тому числі приблизно 140000 хворих – діти [Марценковський І. А., 2009]. Ці дані свідчать про необхідність розробки та впровадження до практики методів і нових лікарських сполук, які дозволяють ефективно пригнічувати епілептичну активність (ЕПА). Однією з причин незадовільного стану при лікуванні хворих на епілепсію є недостатнє дослідження патогенезу епілептичного синдрому. З оглядом на це розробка методів фармакологічної терапії епілепсії повинна здійснюватися на ґрунті методологічних заходів, які адекватно відображають патогенез епілептичного синдрому.

Досягнення сучасної медичної науки, зокрема її фундаментальних галузей, сприяли значному поглибленню розуміння механізмів нейропатологічних синдромів, які характеризуються гіперактивністю окремих утворень головного мозку, в межах теорії генераторних, детермінантних і системних механізмів нейропатологічних синдромів, яка розроблена та обґрунтована академіком Російської АМН Крижановським Г. М. та його учнями (1980-2012 р.р.) із подальшою її трансформацією в концепцію дизрегуляційної патології нервової системи за умов хронічного судомного синдрому [Шандра О. А., 1986, 2010; Годлевский Л. С., 1992; Крыжановский Г. Н. и соавт., 1992, 2003; Шандра А. А. и соавт., 1999; Карпова М. Н. и соавт., 2002; Shandra A. A., Godlevsky L. S., 2006; Годлевский Л. С. и соавт., 2006, 2010; Крыжановский Г. Н., 2007, 2009; Shandra A. A. et al., 2009; Godlevsky L. S. et al., 2012].

Значні успіхи та розвиток технічних підходів, які дозволяють вивчати перебіг багатьох неврологічних захворювань на клітинному, молекулярному, нейрональному та генетичному рівнях де в чому відтіснили на задній бік загальнофундаментальні дослідження, які дають змогу прослідкувати системні механізми вказаних розладів. З фундаментальної точки зору вірним є той факт, що основні клітинні та молекулярні патологічні процеси, зокрема, ендогенез патологічних процесів, відбуваються та мають поліморфні клінічні ознаки на підґрунті системних патофізіологічних механізмів [Шандра А. А., Годлевский Л. С., 2007; Крыжановский Г. Н., 2009; Shandra A. et al., 2009; Godlevsky L. S. et al., 2012]. Встановлено, що в механізмах реалізації просудомних та антисудомних ефектів приймають участь ендогенні фізіологічно

активні речовини, нейропептиди, нейромедіатори тощо. Подальша ідентифікація і дослідження цих сполук, серед яких важливе місце займають цитокіни, здатні регулювати збудливість нейрональних утворень мозку і опосередковувати ефекти епілептичної патологічної системи (ПС) [van Luijtelaaar G. et al., 2012; Vezzani A. et al., 2012; Haberlandt E. et al., 2013; Holtman L. et al., 2013; Yu N. et al., 2013], є важливим завданням, вирішення якого сприятиме розробці нових підходів в лікуванні епілепсії.

Важливі питання при цьому залишаються неостаточно з'ясованими: недостатньо досліджені нейропатологічні механізми хронічного судомного синдрому, патогенетичні механізми епілептизації мозку, невідома патологічна дизрегуляційна інтеграція нервової та імунної систем організму при епілептогенезі, суперечливі результати стосовно просудомних та протисудомних ефектів окремих ендогенних сполук та розробка схеми комплексної патогенетично обґрунтованої терапії хронічної ЕпА, недосліджений динамічний баланс між епілептичною ПС та антиепілептичною системою (АЕС) як показник потужності хронічної ЕпА. Через це виправдані є проведення досліджень, спрямованих на з'ясування патологічних механізмів хронічного судомного синдрому у тварин різного віку та розробка ефективних комбінацій препаратів, які пригнічуватимуть хронічну ЕпА.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт кафедри фізіології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України за темами “Дослідити механізми розвитку хронічної лімбічної епілепсії на прикладі посттравматичної епілепсії та кіндлінгу з метою розробки терапевтичних підходів, що підвищують ефективність лікування та профілактики епілепсії” (№ держреєстрації 0105U008874) та “Нейропатологічний аналіз механізмів розвитку скроневої епілептичної активності та розробка методів її корекції” (№ держреєстрації 0111U003345), в яких дисертант є відповідальним виконавцем. Частина матеріалів дисертаційного дослідження було виконано в рамках наукових тем “Роль інтерлейкінів в патогенезі хронічної епілептичної активності” (затверджена Європейською комісією ІНТАС, № 2037) та “Хронічні мультиелектродні реєстрації з моторної кори” (“Registrazione cronica multielettrodica della corteccia motorica”, затверджена Європейською Спільнотою за програмою EU ‘Sesto Programma Quadro’, Контракт № 001917). Дисертант був виконавцем фрагментів вказаних наукових тем.

**Мета і задачі дослідження.** Мета роботи - з'ясування різних системних патогенетичних механізмів хронічної епілептичної активності у тварин різного віку через дослідження взаємовідносин між епілептичною та антиепілептичною системами та розробка ефективних комбінацій протисудомних сполук.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі задачі:

1. Дослідити патологічні механізми формування підвищеної судомної готовності в щурів різного віку за умов кіндлінгу та посткіндлінгової моделі хронічного судомного синдрому та вивчити пептид-обумовлені механізми

розвитку та припинення хронічної ЕпА.

2. З'ясувати патофізіологічні механізми і стадійність розвитку пілокарпін-індукованого хронічного судомного синдрому та дослідити особливості та патофізіологічні механізми розвитку спонтанних судом, електроенцефалографічні зміни в корі головного мозку щурів та їх поведінку за умов цієї моделі.
3. Вивчити роль кальцієвих каналів, системи збуджуючих амінокислот, пептидоопосередковані патофізіологічні механізми в патогенезі хронічної ЕпА при відтворенні епілептичного статусу.
4. Вивчити цитокін-опосередковані патофізіологічні механізми хронічного судомного синдрому.
5. Дослідити кортикальні механізми розвитку хронічної епілептичної активності та зміни представленості моторних ділянок кори мозку при пікротоксиновому кіндлінзі.
6. Розробити та експериментально обґрунтувати можливість комплексної патогенетичної терапії хронічного судомного синдрому через застосування нейропептидів та протисудомних сполук в щурів різного віку.
7. На основі комплексного аналізу патофізіологічних механізмів формування хронічного судомного синдрому вивчити системні механізми взаємодії епілептичної та антиепілептичної систем мозку.

*Об'єкт дослідження* – патогенез хронічної епілепсії.

*Предмет дослідження* – патофізіологічні механізми розвитку та пригнічення хронічного судомного синдрому та розробка ефективної фармакотерапії.

*Методи дослідження* - патофізіологічні, біохімічні, імунологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В роботі вперше встановлені механізми реалізації протисудомної дії сполук білкової природи. Доведено, що отримана у котів з епілептичним статусом церебро-спинальна рідина, яка містить пептидні сполуки, пригнічує розвиток судом в щурів-реципієнтів.

Вперше з'ясовано протисудомні ефекти кіоторфіну, неокіоторфіну та d-ser-2-неокіоторфіну. Вперше показано протисудомну активність дельта-сон індукуючого пептиду за умов гострих судом та пікротоксинового кіндлінгу, а також його антиішемічну дію. Простежені механізми реалізації протисудомних ефектів дельта-сон індукуючого пептиду та його аналогів при їх уведенні в різні структури мозку та за умов різних форм судомного синдрому.

Вперше виявлено, що двотижневий період після закінчення моделювання кіндлінгу – так званий посткіндлінг характеризується більш вираженою інтенсивністю судом та більшою резистентністю стосовно дії протисудомних сполук.

При проведенні імунологічних досліджень встановлено зростання концентрації фактору некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета в крові та тканині мозку за умов розвитку хронічного судомного синдрому. Вперше

zareestrowano prosudomnij wpliw ekzogenno wwedenoj faktoru nekrozu puxlini-alfy na perebig kindling-indukowanogo sudomnogo sindromu.

Wiwajweno, що травматичне ушкодження мозку у дорослих щурів, на відміну від молодих тварин, сприяє збільшенню інтенсивності судом, викликаних пілокарпіном, а також пікротоксином і каїновою кислотою, що свідчить про викликаний травматичним ушкодженням головного мозку загальний дизрегуляційний ефект. Вперше встановлено, що пікротоксин-індукований кіндлінг у щурят формується швидше порівняно з дорослими щурами. Доведено, що кіндлінг-викликана ЕпА у молодих щурів є стійкою до дії карбамазепіну і вальпроєвої кислоти.

Вперше показано, що у щурів через 20-25 днів після введення пілокарпіну розвиваються відстрочені спонтанні судоми. Тривалість періоду їх розвитку складає 40-48 днів з максимальною їх вираженістю впродовж 40 днів з моменту ініціації. Wiwajwena періодичність в динаміці загальної кумулятивної кількості спонтанних судом під час спостереження з тривалістю періоду в 7-10 днів.

За результатами дослідження запатентовані методи моделювання та лікування резистентної форми епілепсії, що підтверджено 4 патентами СРСР та України.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержано нові дані стосовно патофізіологічних механізмів розвитку хронічного судомного синдрому за умов різних способів його моделювання – кіндлінгу, посткіндлінгу, епілептичного статусу, післятравматичного та пілокарпін-індукованого судомного синдрому. Отримані результати є обґрунтуванням патофізіологічних механізмів формування несудомних форм поведінкових порушень при пілокарпін-викликаному хронічному епілептичному синдромі, що може бути використано для розробки нових методів фармакотерапії епілепсії.

Обґрунтована нова патогенетична концепція пригнічення хронічного судомного синдрому через застосування пептидів, що дозволить оптимізувати фундаментальні дослідження методів комплексного патогенетично обґрунтованого лікування хронічної ЕпА та підвищити ефективність профілактики хронічної епілепсії. Набула подальшого розвитку концепція пептидергічної регуляції збудливості мозку, що дозволило встановити її патогенетичне значення за умов епілептизації мозку.

Нові наукові дані розширюють сучасні уявлення стосовно формування резистентності в ранньому постнатальному періоді. Принципово важливими є показаний автором факт прискореного розвитку пікротоксинового кіндлінгу в дорослих щурів, в яких раніше був відтворений кіндлінг.

Отримані дані дозволяють припустити провідну роль запалення у патофізіологічних механізмах епілепсії. Wiwajwena взаємодія нервової та імунної систем при ініціації хронічного судомного синдрому створює підґрунтя для застосування блокаторів цитокінових рецепторів в клінічній практиці з метою досягнення протисудомного ефекту.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями

до навчального процесу кафедр низки вищих учбових закладів України: патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, патологічної фізіології та фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія», Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, фізіології та нервових хвороб з курсом неврології ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгіївського», фізіології, невропатології та нейрохірургії та неврології з післядипломною освітою Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, патологічної фізіології, фізіології та нервових хвороб з нейрохірургією ДЗ «Луганський державний медичний університет», фізіології ОНМедУ, фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова, фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», патологічної фізіології та фізіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою працею автора, внесок якого є основним у виборі мети та завдань, об'єму і методів дослідження, проведенні патентно-інформаційного пошуку за темою досліджень. Автором особисто виконано весь обсяг експериментальних досліджень, пов'язаних з відтворенням різних моделей хронічної ЕПА, реєстрацією електроенцефалограми (ЕЕГ) та поведінки тварин, а також експериментальним лікуванням хронічного судомного синдрому. Здобувач зробив науковий аналіз, обговорення отриманих результатів, сформулював основні положення та висновки. Аналіз результатів, отриманих при дослідженні протисудомної дії дельта-сон індукуючого пептиду (ДСП), патофізіологічної ролі фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1) в механізмах хронічного судомного синдрому здійснено за допомогою д.мед.н. професора Л. С. Годлевського та професора Дж. Лайтлаара (Нідерланди), за що автор висловлює їм подяку. У дослідженні вмісту ФНП та ІЛ-1 в крові та тканині мозку тварин допомагав завідувач багатопрофільної діагностичної лабораторії DIAMED, м. Одеса, к.мед.н. В. Л. Коноваленко. Автор самостійно проводив статистичну обробку отриманих результатів досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були повідомлені на I Конгресі Української Протиепілептичної Ліги (УПЕЛ, Одеса, 1996), II-му (Гаага, 1996), III-му (Варшава, 1998), V-му (Мадрид, 2002) та VII-му (Хельсінкі, 2006) Європейських конгресах з епілептології, I-му Національному конгресі невропатологів, психіатрів та наркологів України, присвяченому 75-річчю створення Українського науково-дослідного інституту клінічної та експериментальної неврології та психіатрії (Харків, 1997), XV-му (Донецьк, 1998), XVI-му (Вінниця, 2002), XVII-му (Чернівці, 2006) та XVIII-му (Одеса, 2010) з'їздах Українського фізіологічного товариства, II та III міжнародних конференціях УПЕЛ (Київ, 1998, 1999), I-й

(установчій) конференції українського товариства нейронаук, присвяченій 90-річчю з дня народження академіка П. М. Серкова (Київ, 1998), 23-му міжнародному конгресі з епілепсії (Прага, 1999), Східно-Європейській конференції з міжнародною участю «Епілепсія та клінічна нейрофізіологія» (Ялта-Гурзуф, 1999), III-му Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка АМН СРСР М. М. Горєва (Одеса, 2000), міжнародному симпозиумі «Membrane and Signalling» (Київ, 2000), IV-му міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Тернопіль, 2000), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти лікування епілепсії» (Одеса, 2001), науковій конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2003), I-му (Сочі, Дагомис, 2005), II-му (Кишинів, 2008) та III-му (Ялта, 2011) з'їздах фізіологів СНД «Физиология и здоровье человека», V-му національному Конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів» (Запоріжжя, 2008), IV-й міжнародній науковій конференції «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології», присвяченій 90-річчю від дня народження П. Г. Богача (Київ, 2008), науково-практичній конференції «Нові технології в невідкладній та відновлювальній медицині» (Ялта, 2008), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2008» (Полтава, 2008), всеросійській Ювілейній науково-практичній конференції «Актуальные проблемы клинической неврологии», присвяченій 85-річчю з дня народження професора В. С. Лобзіна (Санкт-Петербург, 2009), науково-практичній конференції «Актуальні питання соматоневрології» (Луганськ, 2009), III-й всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання нейроендокринології» (Луганськ, 2010), VI-му конгресі наукового товариства патофізіологів України з міжнародною участю «Від фундаментальних досліджень до клінічної патофізіології» (Сімферополь, Ялта, 2012), IV-му Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (Харків, 2012).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 61 наукова робота, з них 2 розділи в монографіях у співавторстві, 30 статей, у тому числі 15 статей у виданнях іноземних держав, які включені до міжнародних наукометричних баз, і 15 статей у фахових наукових виданнях України, 4 патенти та 25 тез доповідей на міжнародних конференціях, з'їздах та конгресах.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 280 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень (загалом 16 підрозділів), аналізу й узагальнення результатів і висновків. Робота ілюстрована 31 таблицею і 46 рисунками. Список використаної літератури займає 49 сторінок, бібліографічний покажчик включає 499 джерел, з них 96 – кирилицею.



## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи досліджень.** Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 1345 щурах-самцях ліній Вістар, Long-Evance, WAG/Rij, ACI молодого (20-денні, масою від 30 до 40 г) і статевозрілого (понад 6 місяців, масою від 180 до 320 г) віку, а також на 4 безпородних кішках віком 1,0-1,5 роки та масою 2,0-3,5 кг, які утримувалися за умов віварію ОНМедУ. Робота з експериментальними тваринами проводилася 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 (протокол № 28 Д від 09 листопада 2012 р.). Евтаназію тварин здійснювали з урахуванням положень, регламентованих додатком № 8 («Правила гуманного поводження з лабораторними тваринами») «Санітарних правил по обладнанню, устаткуванню й утриманню експериментально-біологічних клінік (віваріїв)» [Kohn D. F. et al., 1997].

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель електростимуляційного кіндлінгу шляхом електричних подразнень мигдалика крізь металеві ніхромові біполярні електроди (діаметр 0,10-0,15 мм; міжелектродна відстань 0,20-0,30 мм), які завчасно імплантували щурам із використанням стереотаксичної методики [Goddard G. V., 1967; Goddard G. V. et al., 1969].

Фармакологічний кіндлінг відтворювали шляхом щоденних внутрішньоочеревинних (в/очер) застосувань пікротоксину (ПКТ; “Sigma”, США) підпороговою (0,9-1,1 мг/кг) дозою [Шандра О. А., 1985; Шандра О. А. та співавт., 1999, 2003]. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою 6-бальною шкалою [Шандра О. А., 1985]. Визначали латентний період перших судомних проявів, латентний період генералізованих клоніко-тонічних нападів, а також кількість тварин з генералізованими судомними нападами.

Поведінку тварин та їх судомну активність досліджували за умов моделі посткіндлінгу, яка характеризувалась 14-денним вільним від введення конвульсанту періодом з моменту останнього введення ПКТ [Shandra A. et al., 1996].

Епілептичний статус (ЕС) відтворювали в котів електричним подразненням вентрального гіпокампу через стереотаксично імплантовані біполярні константанові електроди. У щурів ЕС відтворювали внутрішньошлуночковим введенням каїнової кислоти (“Sigma”, США; 0,75 мкг) об’ємом 1,0 мкл, розчиненої у фізіологічному розчині натрію хлориду, яку вводили стереотаксично за допомогою мікроін’єктора “Hamilton” (“SGE”, Австралія), а також через в/очер введення пілокарпіна гідрохлориду (“Sigma”, США; з порошку готували 20 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг.

Спонтанні відстрочені судоми реєструвалися в середньому через 20-25 діб з

моменту введення пілокарпіна гідрохлориду [Leite J. P. et al., 1990]. Дослідження судомної активності й поведінки щурів здійснювали за 1, 5, 10, 15, 20, 25 і 45 діб з моменту введення пілокарпіна гідрохлориду, зважаючи на те, що на 45 добу спонтанні судоми були вже сформовані у 100 % тварин.

Судомні реакції, реєстрацію ЕЕГ, поведінку тварин та вміст прозапальних цитокінів (ФНП та ІЛ-1) досліджували за умов генетично детермінованої абсансної генералізованої епілепсії на щурах лінії WAG/Rij різного віку (ці дослідження проводили в лабораторії нейрофізіології Центру Свідомості Католицького Університету (зараз – Університет Дондерса) м. Наймегену (Нідерланди). Як контроль застосовували щурів лінії ACI різного віку.

Післятравматичний судомний синдром відтворювали моделюванням механічної черепно-мозкової травми (ЧМТ) за методом, що описаний в дослідженнях О. А. Шандри та співавт. (1993). За тваринами спостерігали протягом 24 год з моменту нанесення ЧМТ, після чого тестували їх судомну готовність.

Для відтворення гострого генералізованого судорожного синдрому і нейротоксичних ефектів в роботі в/очер використовували каїнову кислоту (“Sigma”, США; 5, 8, 10 і 15 мг/кг), коразол (пентиленететразол, “Sigma”, США; 5, 15, 30 і 45 мг/кг) і ПКТ (0,1, 0,5, 1,0, 1,5 і 2,0 мг/кг).

Стереотаксичну імплантацію електродів і канюль через висвердлені трепанаційні отвори проводили у відповідності до атласу L. Kruger (1995). Реєстрацію електричної активності, внутрішньомозкові введення сполук і вивчення поведінкових реакцій здійснювали через 7-10 днів після стереотаксичних втручань. Термін реєстрації ЕЕГ був однаковий для всіх тварин – з 10.00 до 16.00. Для оцінки ЕЕГ використовувалася частота опитування 256 імпл/с за допомогою аналого-цифрового перетворювача (National Instruments, USA). Дані відображалися на екрані і записували на твердий диск для наступної off-line обробки. Частотний діапазон сигналів склав 0,5-40 Гц. 16-сек. епохи запису ЕЕГ піддавали аналізу Фур'є (“Labview-5,0”, США). Частотні діапазони класифікували в такий спосіб: 0,5-4,0; 4-8; 8-12; 12-25; 25-40 Гц.

В окремих серіях досліджень цереброспинальну рідину (ЦСР) отримували котів шляхом субокципітальної пункції тупокінцевою голкою [Годлевский Л. С., 1992]. З кожної кішки отримували  $1,0 \pm 0,1$  мл ЦСР.

Дослідження вмісту ФНП та ІЛ-1 проводили в крові та тканині мозку щурів ліній WAG/Rij та ACI, використовуючи метод імуноферментного аналізу (ELISA метод) із застосуванням селективних антитіл системи “Biotrak” (Amersham Pharmacia Biotech, USA). Кожне визначення проводили двічі. Абсорбцію антитіл проводили при довжині хвилі 405 нм. Мінімально визначений рівень дорівнював 4,0 пг/мл. При кожному дослідженні вмісту ІЛ-1 застосовували 0,416 мг тканини в 50 мкл досліджуваного розчину. При дослідженні вмісту ФНП об'єм застосованої тканини був в 10 разів менший.

Рухову активність тварин досліджували в тесті «відкритого поля». Виразність

агресивно-захисної поведінки оцінювали за характером поведінкової відповіді тварин на спробу взяття в руку і виражали в балах за шкалою, запропонованою R. M. Post (1981).

Для виявлення утворень мозку, відповідальних за виникнення хронічних пілокарпін-спричинених спонтанних судом, здійснювали активацію і деструкцію деяких структур мозку. Для цього серединні ядра таламусу (медіодорзальне – mediodorsal thalamic nucleus - і сполучне – reunions thalamic nucleus), а також фронтальні відділи кори мозку щурів піддавали білатеральній локальній деструкції введенням іботенової кислоти (“Sigma”, США; 2,0 мкл) під кетаміновою (“PanFarma”, Франція) анестезією за координатами стереотаксичного атласу, а також електричному подразненню постійним струмом з такими параметрами – частота 60 Гц, 0,1 мс, 400-450  $\mu$ А, тривалість - 1 с.

Після завершення кіндлінгу щурам застосовували мікроелектростимуляцію (МЕС) V шару моторної ділянки неокортексу [Rousche P. et al., 2003]. МЕС (частота 333 Гц; монофазний струм; тривалість імпульсу 200  $\mu$ с; затримка імпульсу 5  $\mu$ с) проводили ізольованим стимулятором за допомогою ніхромових електродів з імпедансом від 1 до 5 М $\Omega$ . Щільність стимуляції становила 500  $\mu$ м на глибині 1500  $\mu$ м від поверхні кори – за координатами стереотаксичного атласу подібна відстань відповідала V шару кори півкуль. На підставі зареєстрованих рухів суглобів передніх та задніх кінцівок, вібрис, шиї, рота, хвоста або повній відсутності ініціації рухів створювали карти кортикальної репрезентації відповідних рухів у тварин.

Фенобарбітал (“Sigma”, США) дозами 1,0, 5,0 та 10 мг/кг та дифенілгідантоїн (“Sigma”, США) дозами 50, 100 та 125 мг/кг вводили щурам в/очер за умов кіндлінгу та посткіндлінгу. Німотоп (“Bayer Schering Pharma AG”, Німеччина; 1,5 мг/кг та 2,0 мг/кг), вальпроєву кислоту (ВК; “Sigma”, США; 100 мг/кг та 150 мг/кг), кетамін (10 мг/кг), ДСІП (НДІ біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна АН РФ; 0,1 мг/кг), ріодипін (ЗАО ННПЦ «Борщаговський», Україна; 1,0 мг/кг) та карбамазепін (“TEVA Operations”; 20 мг/кг) вводили в/очер за умов кайнат-спричиненого ЕС.

Кіндлінговим щурам ДСІП та його структурні аналоги (ДСІП-1-4, 9-14) вводили внутрішньомозково (в бокові шлуночки мозку, в ретикулярну частину чорної речовини та вентральний гіпокамп) дозою 10 нмоль. Застосовували системне введення пептидів (100 мкг/кг) при вивченні їх впливу на захоплення радіоактивного [<sup>3</sup>H]триптофану за 30 хв до в/очер введення вказаної сполуки (400-1000  $\mu$ Кю/кг; специфічна активність 55,8 кКю/моль; виробництво НВО «Ізотоп», Російська Федерація). По закінченні дослідів отримували тканину мозку, в якій підраховували показник радіоактивності за допомогою тритон-толуолового лічильника 1219-Rackbeta в розрахунку на кількість напіврозпадів за сек (Беккерель) на 1 мг тканини мозку тварин. З метою вивчення нейропротекторного ефекту ДСІП при гіпоксії мозку при білатеральній оклюзії загальної сонної артерії пептид вводили в/очер (100 мкг/кг) за 1, 24 та 48 год до початку дослідів.

Соматостатин та нейротензин (НВО «Вектор», Новосибірськ, РФ) вводили стереотаксично в бокові шлуночки, ретикулярну частину чорної речовини та вентральний гіпокамп в кількості 10 мкг в 2,0 мкл 0,9 % фізіологічного розчину NaCl.

Для пригнічення спонтанних судом щурів в/очер вводили діазепам (“Gedeon Richter”, Угорщина) дозами 5,0, 7,5, 10 і 15 мг/кг, фенобарбітал дозами 1,0, 5,0, 10, 15 і 20 мг/кг, ВК дозами 100, 150, 200 і 250 мг/кг, дифенілгідантоїн дозами 50, 75, 100 і 150 мг/кг і карбамазепін (“Sigma”, США) дозами 5,0, 10, 15 і 20 мг/кг.

Кіоторфін (КТ), неокіоторфін та d-ser-2-неокіоторфін (НДІ біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна АН РФ) вводили щурам внутрішньошлуночково, внутрішньонігрально та внутрішньогіпокампально дозами 2,5, 5.0 та 10 нмоль.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів аналізу з використанням параметричних та непараметричних критеріїв [Герасимов А. Н., 2007]. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $P < 0.05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** *Патофізіологічні механізми хронічної ЕпА.* По закінченні формування кіндлінгу, після 20-го введення ПКТ в 73,0 % щурів розвивалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади з вегетативними розладами, післянападовою депресією. Інтенсивність судом в щурів була максимальною та дорівнювала 4-5 балам. В 15,8 % щурів кіндлінгові судоми характеризувалися клоніко-тонічними скороченнями м'язів передніх та задніх кінцівок, а також тулубу з їх підйомом на задні кінцівки («поза кенгуру»). В 1,9 % щурів судоми були відсутні. В решти щурів (9,3 %) інтенсивність судом дорівнювала 1-2 бали. Отже, по закінченні кіндлінгу, інтенсивність судом в 76 % щурів дорівнювала 4 балам, в 24 % щурів – 5 балам.

По закінченню 14-денного інтервалу часу після завершення кіндлінгу тестуюче введення ПКТ індувало судоми інтенсивністю в 4 бали у 39 % тварин. При цьому введення конвульсанту не викликало появу судом у щурів, в яких по завершенню кіндлінгу інтенсивність судом становила 0-3 бали. Повторні генералізовані клоніко-тонічні напади з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападовою депресією інтенсивністю в 5 балів розвивалися у 61 % тварин.

У щурів з каїнат-індукованим ЕС німотоп (1,5 мг/кг, в/очер), введений за 15 хв до його відтворення, захистив від індукції патологічного стану лише 36,4 % щурів. Латентний період ЕС за цих умов дорівнював  $1,11 \pm 0,12$  хв, його тривалість становила  $3,4 \pm 0,5$  год, що було зпівставно з відповідними контрольними показниками. При введенні німотопу дозою 2,0 мг/кг від розвитку ЕС вдалося захистити 64,6 % щурів, що було більше, ніж у групі щурів без введення німотопу ( $P < 0,05$ ). Латентний період ЕС при цьому дорівнював  $2,33 \pm 0,13$  хв, його тривалість становила  $2,9 \pm 0,4$  год, що виявилось менше порівняно з відповідними контрольними показниками ( $P < 0,05$ ).

В разі введення ВК (100 мг/кг) від розвитку ЕС вдалося захистити 61,5 % щурів, що було більше, ніж у групі без її введення ( $P < 0,05$ ). Латентний період ЕС при

цьому дорівнював  $2,19 \pm 0,11$  хв, його тривалість становила  $2,0 \pm 0,5$  год, що виявилось в 2,2 рази та в 2,5 рази менше, відповідно, порівняно з такими показниками в щурів контрольної групи ( $P < 0,05$ ). Після введення ВК дозою 150 мг/кг від розвитку ЕС вдалося захистити 68,8 % щурів, що було більше, ніж у групі щурів без введення препарату ( $P < 0,01$ ). Латентний період ЕС при цьому дорівнював  $3,78 \pm 0,14$  хв, його тривалість становила  $1,6 \pm 0,4$  год, що виявилось в 4,3 рази та в 3,2 рази менше, відповідно, порівняно з такими показниками в щурів контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

Після введення кетаміну (10 мг/кг) від розвитку ЕС вдалося захистити 55,6 % щурів, що не відрізнялося від такого показника в групі щурів без введення препарату. Латентний період ЕС при цьому дорівнював  $5,37 \pm 0,33$  хв, його тривалість становила  $1,8 \pm 0,4$  год, що виявилось менше порівняно з відповідними контрольними показниками ( $P < 0,05$ ).

Після введення ДСП (0,1 мг/кг) від розвитку ЕС вдалося захистити 76,5 % щурів, що було більше, ніж у групі щурів без введення пептиду ( $P < 0,01$ ). Латентний період ЕС при цьому дорівнював  $3,93 \pm 0,27$  хв, його тривалість становила  $1,5 \pm 0,3$  год, що виявилось в 4,5 рази та в 3,3 рази менше, відповідно, при порівнянні з такими показниками в щурів контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

Отримані дані виявили залежну від дози протисудомну дію німотопу за умов каїнат-викликаного ЕС, яка проявлялась у захисті щурів від розвитку даної форми хронічного судомного синдрому, скороченням латентного періоду його розвитку та тривалості, а також запобіганням розвитку спонтанних судом. Протисудомний ефект німотопу був співставний з відповідним ефектом ВК дозою 100 мг/кг, що має перспективи клінічного тестування його протисудомної активності.

Після сумісного введення рїодипіну та карбамазепіну від розвитку ЕС вдалося захистити 70,6 % щурів, що було більше таких показників в контрольній групі, а також у щурів із роздільним введенням обох препаратів ( $P < 0,05$ ). Латентний період ЕС за таких умов дорівнював  $1,61 \pm 0,15$  хв, його тривалість становила  $2,3 \pm 0,4$  год, що виявилось менше порівняно з відповідними контрольними показниками, а також при роздільних введеннях рїодипіну та карбамазепіну ( $P < 0,05$ ). При сумісному введенні цих двох препаратів в щурів розвивалися спонтанні судоми.

Результати дослідів по визначенню концентрації ФНП та ІЛ-1 в тканині мозку та крові щурів з абсансною формою епілепсії наведені в таблиці 1.

Доведено 10-разове зростання концентрації ФНП в крові 2-міс. щурів з абсансною формою епілепсії, а також зростання вмісту цього цитокіну в мозку щурів віком в 4 місяці.

Судомні реакції в щурів, індуковані тестуючою електричною стимуляцією мигдалика через 24 год після екзогенного уведення ФНП (в/очер, 5,0 мкг/кг), мали характер генералізованих клоніко-тонічних нападів, з розвитком післянападової депресії та вегетативними розладами. При дослідженні динаміки концентрації ФНП в крові та тканині мозку кіндлінгових щурів до та після екзогенного уведення

досліджуваного цитокину виявилось його суттєве зростання в крові з  $1,9 \pm 1,5$  пг/мл до  $12,7 \pm 3,8$  пг/мл (в 6,3 рази,  $P < 0,01$ ). Введення ФНП супроводжується значним (в 1,9 разів,  $P < 0,01$ ) зростанням його вмісту в тканині мозку з  $56,8 \pm 6,0$  пг/мг до  $109,2 \pm 6,0$  пг/мг.

Таблиця 1

Концентрація ФНП та ІЛ-1 в крові та мозку щурів з абсансною формою епілепсії

Щури	Цитокин, об'єкт дослідження	Досліджувані показники в щурів віком (міс.)		
		2	4	6
WAG/Rij	ФНП, кров (пг/мл)	$6,31 \pm 2,00$ **	$2,47 \pm 0,89$	$1,84 \pm 0,94$
	ФНП, мозок (пг/мг)	$63,8 \pm 2,6$	$78,7 \pm 8,4$ *	$67,3 \pm 3,2$
	ІЛ-1, кров (пг/мл)	$1,59 \pm 0,78$	$2,58 \pm 0,74$	$1,04 \pm 0,53$
	ІЛ-1, мозок (пг/мг)	$27,0 \pm 2,8$	$35,2 \pm 3,8$	$25,8 \pm 1,7$
АСІ	ФНП, кров (пг/мл)	$0,61 \pm 0,34$	$3,53 \pm 1,50$	$1,27 \pm 0,53$
	ФНП, мозок (пг/мг)	$70,3 \pm 3,3$	$62,2 \pm 4,2$	$62,3 \pm 2,6$
	ІЛ-1, кров (пг/мл)	$1,79 \pm 0,78$	$1,96 \pm 1,07$	$1,54 \pm 0,73$
	ІЛ-1, мозок (пг/мг)	$30,9 \pm 2,8$	$31,7 \pm 2,7$	$29,2 \pm 1,8$

\* -  $P < 0,05$  та \*\* -  $P < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів лінії АСІ відповідного віку (двоваріантна АНОВА + Ньюман-Кулз тест)

Аналогічну динаміку змін концентрації ІЛ-1 в крові та мозку кіндлінгових щурів було виявлено за досліджуваних умов. Так, після введення ФНП вміст ІЛ-1 в крові кіндлінгових щурів збільшився з  $0,8 \pm 0,1$  пг/мл до  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл (в 6,5 разів,  $P < 0,05$ ). Введення ФНП супроводжується значним (в 4 рази,  $P < 0,01$ ) зростанням його вмісту в тканині мозку з  $29,3 \pm 4,2$  пг/мг до  $117,3 \pm 11,7$  пг/мг.

Таким чином, введення ФНП щурам із кіндлінгом мигдалика спричиняє зростання інтенсивності поведінкових судомних реакцій, підвищення концентрації ФНП в крові та мозку щурів, а також модуляцію частотно-амплітудного спектру фонові електричної активності в мозку тварин. Йдеться про просудомний вплив досліджуваного цитокину за умов кіндлінг-спричиненої хронічної ЕпА. Можливо також припустити вплив ФНП на центральні механізми епілептогенезу, а також говорити про взаємні просудомні підсилюючі впливи ФНП та ІЛ-1 за умов кіндлінг-індукованої хронічної ЕпА.

При дослідженні особливості формування хронічної ЕпА у щурів в ранньому постнатальному віці доведено, що повторні введення ПКТ підпороговою дозою дорослим щурам призводять до виникнення і прогресивного наростання інтенсивності судомних проявів від окремих міоклонічних здригань до генералізованих клоніко-

тонічних судомних нападів. У дорослих щурів ПКТ-індукований кіндлінг формується протягом 24 тестуючих введеннь конвульсанту (рис. 1).

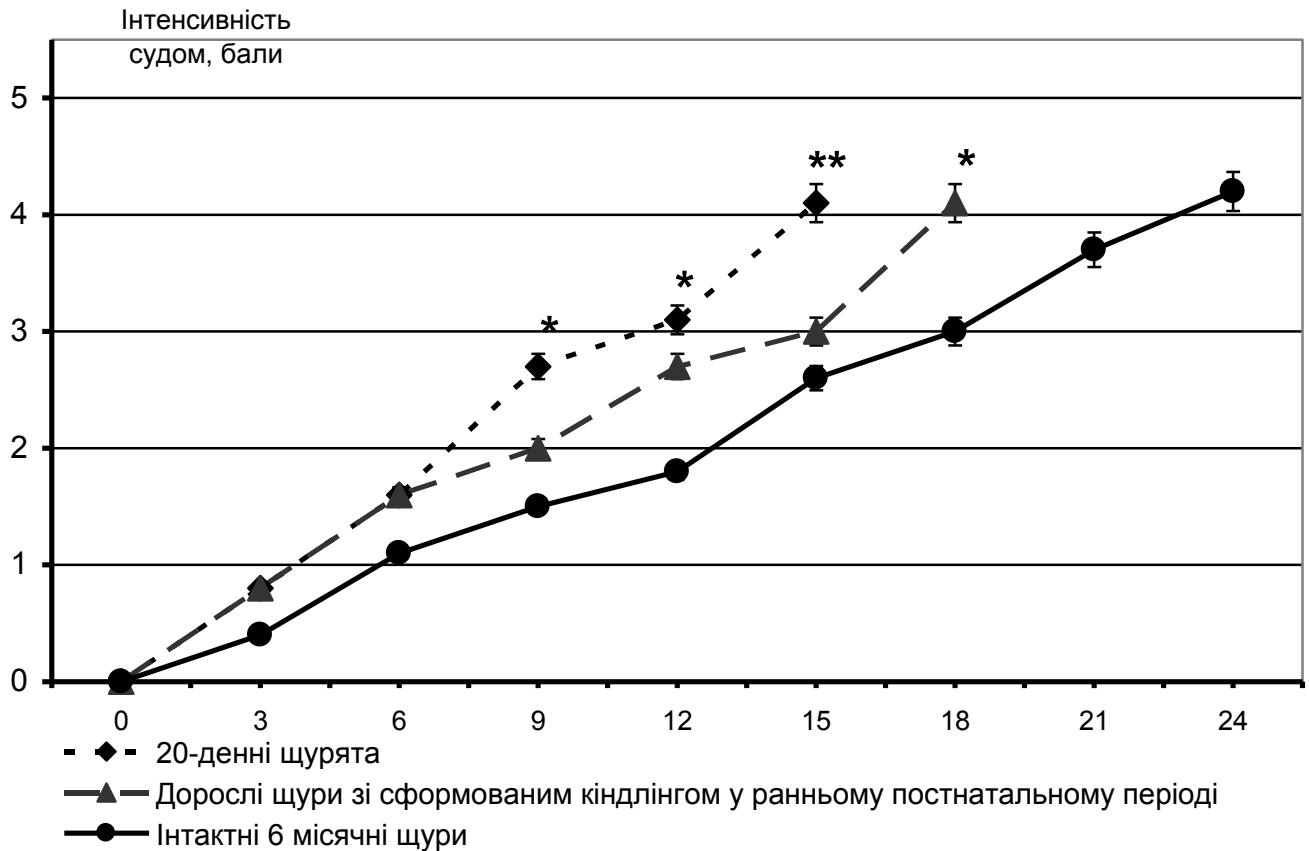


Рис. 1. Розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу в щурів різного віку за різних умов його відтворення

За віссю абсцис - 0-24 - дні введення пікротоксину

\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у інтактних 6-місячних щурів (критерій АНОВА)

У 20 денних щурят, навпаки, повторні введення конвульсанту в підпороговій дозі сприяють формуванню фармакологічного кіндлінгу вже після 15 застосування епілептогену в підпороговій дозі. У щурів, у яких в ранньому постнатальному періоді вже був сформований кіндлінг, в дорослому віці відмічається полегшення його формування (див. рис. 1).

В ранньому постнатальному віці пікротоксиновий кіндлінг формується швидше, ніж у дорослих щурів. Було доведено, що пошкоджуючі/судомні впливи на недиференційований мозок щурів в ранньому постнатальному періоді сприяють утворенню стійкого патологічного стану, результатом якого є полегшене формування пікротоксинового кіндлінгу в більш пізньому віці.

Характер післятравматичних судомних реакцій у молодих щурів показав їх повну невідповідність таким станам у дорослому віці. Виразність післятравматичних гострих генералізованих судом була більшою у випадку їх

індукції за допомогою каїнової кислоти, механізм судомної дії якої реалізується за допомогою активації системи збуджуючих амінокислот. Ймовірно, що в мозку молодих щурів функціональна активність системи збуджуючих амінокислот перевищує таку в ГАМК- і холінергічній системах.

Через 20-25 діб після введення пілокарпіна гідрохлориду в щурів проявлялися мимовільні спонтанні судоми у вигляді незначних за вираженістю, дрібноамплітудних міоклонічних здригань м'язів передніх кінцівок, які реєструвалися у 74,3 % щурів. Серед цих тварин у 80,7 % щурів реєструвалися міоклонуси передніх лап, у 19,3 % щурів - монолатеральні міоклонічні здригання. У 25,7 % щурів впродовж усього періоду спостереження реєструвалися незначні за вираженістю міофасціальні здригання й оральні автоматизми.

Спонтанні судоми вказаної інтенсивності реєструвалися в щурів впродовж 40 діб з моменту їх ініціації (тобто, до 66-ї доби з моменту початку спостережень). Потім, впродовж 8 діб (з 67-ї до 74-ї доби з моменту початку експериментальних спостережень) відзначався регрес судомних проявів - знижувалася їх інтенсивність, частота реєстрації, у більшості щурів судоми не розвивалися. На 49-й добі з моменту ініціації спонтанних судом, що відповідає 75-й добі досліду, спонтанні судоми були відсутні в усіх тварин. Простежувалася тенденція прямої залежності кількості епізодів спонтанних судомних реакцій (ССР) від тривалості пілокарпін-індукованого ЕС (коефіцієнт рангової кореляції Спирмена склав 0,68).

Аналіз кореляції між тривалістю і інтенсивністю ЕС й частотою розвитку ССР показав, що якщо ЕС припиняли за 15 хв після його початку, то ССР не реєструвалися. У 11,4 % щурів середня тривалість ЕС дорівнювала  $22,7 \pm 3,2$  хв, в 31,4 % щурів цей показник склав  $47,2 \pm 5,3$  хв і у 57,2 % щурів –  $98,6 \pm 10,1$  хв. В цих групах тварин, які були виділені відповідно до тривалості ЕС, - до 30 хв, до 1 і 2 год, відповідно, - відзначалося прогресивне збільшення кількості тварин зі ССР від 11,4 % до 31,4 % і 57,2 %. При статистичній обробці коефіцієнт рангової кореляції Спирмена дорівнює 0,77, що показує високий ступінь кореляції досліджуваних явищ.

В наших спостереженнях простежується періодичність в динаміці загальної кумулятивної кількості спонтанних судом під час спостереження з середньою тривалістю періоду в 7-10 діб.

Встановлено, що в більшій частині випадків перші епілептиформні розряди генерують нейрони гіпокампу, після яких з незначним відставанням починають генерувати активність нейрони кори мозку.

Отримані дані дозволяють вважати, що одними з основних критеріїв, які спричиняють розвиток ССР при пілокарпін-індукованій ЕпА, є розвиток пілокарпін-індукованого ЕС, його значна тривалість (впродовж 16-120 хв), а також посилення електричної активності в гіпокампі і в лобовій корі головного мозку з деяким випередженням в утвореннях гіпокампу.

У щурів по закінченні пікротоксинового кіндлінгу загальна площа



кортикального представництва (КП) центрів, котрі відповідають за моторні відповіді м'язів передніх кінцівок, візуально була ширше перш за все за рахунок подовження її представництва у ростральному напрямку. Зареєстровані моторні реакції м'язів передніх кінцівок у відповідь на МЕС ділянки моторної кори на всій ширині (від точок з координатами 1,5 мм до 3,5 мм у латеральному напрямку) лінії 4,0 мм та 4,5 мм ростральніше від брегми.

Площа ділянки кори мозку у кіндлінгових щурів, при МЕС якої було зареєстровано відповідь у вигляді скорочень м'язів проксимальних частин передніх кінцівок, в 2,2 рази перевищувала відповідний показник в інтактних щурів та становила в середньому  $2,8 \pm 0,4 \text{ мм}^2$  ( $P < 0,01$ ; рис. 2).

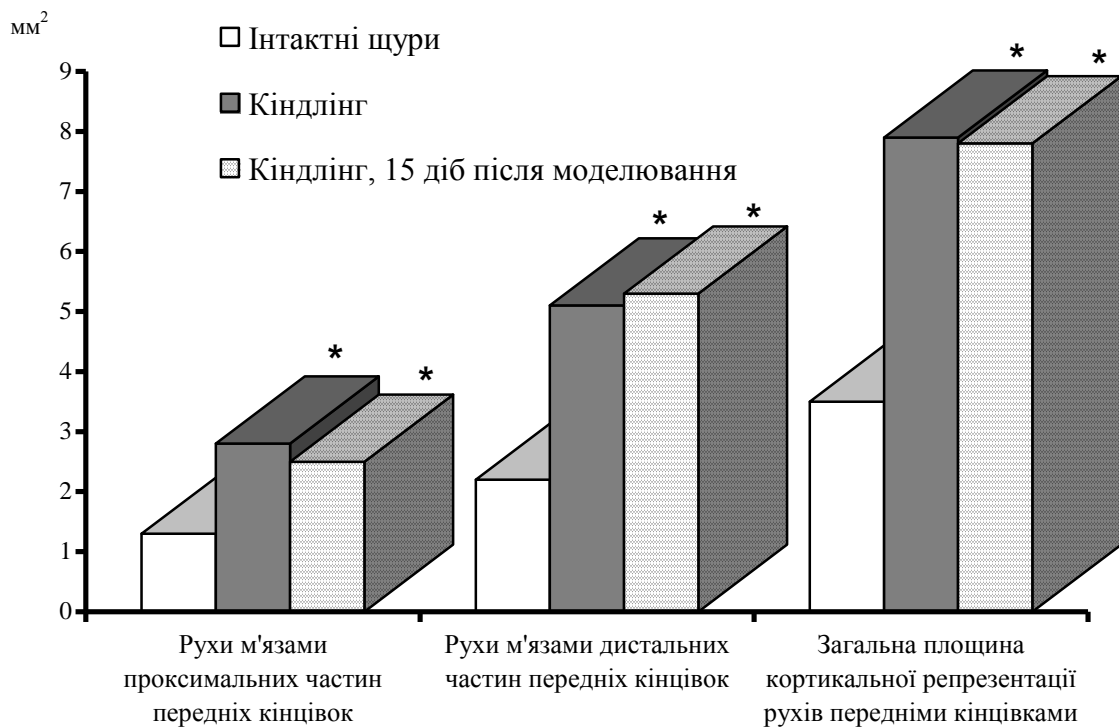


Рис. 2. Зміна представництва площі рухів м'язів проксимальних та дистальних частин передніх кінцівок у кіндлінгових щурів

За віссю ординат – площа відповідних ділянок представництва рухів м'язів проксимальних та дистальних частин передніх кінцівок в неокортексі,  $\text{мм}^2$

\* -  $P < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів контрольної групи (критерій АНОВА)

При кіндлінг-індукованій ЕпА площа кори півкуль, МЕС якої спричиняла моторні відповіді м'язами дистальних частин передніх кінцівок, в 2,3 рази перевищувала відповідну площу кори мозку інтактних щурів і дорівнювала  $5,1 \pm 0,5 \text{ мм}^2$  ( $P < 0,01$ ). Загальна площа кори мозку кіндлінгових щурів, при МЕС якої були зареєстровані моторні реакції передніми кінцівками, дорівнювала в середньому  $7,9 \pm 0,8 \text{ мм}^2$  та в 2,2 рази перевищувала відповідний показник в контрольних спостереженнях ( $P < 0,01$ ).

На 15-й добі посткіндлінгового періоду кортикальна репрезентація рухів не відрізнялася суттєво від такої картини, зареєстрованої в щурів на момент формування пікротоксिनowego кіндлінгу. Візуальним було збільшення рухів у відповідь м'язами проксимальних частин передніх кінцівок, проте, ці показники не набули статистичної вірогідності. Але за умов посткіндлінгу площа кори мозку, яка була «відповідальною» за скорочення м'язів проксимальних частин передніх кінцівок, дорівнювала  $2,5 \pm 0,4$  мм<sup>2</sup>, що на 10,7 % було менше ( $P > 0,05$ ) та на 92,3 % більше ( $P < 0,01$ ) відповідних показників в кіндлінгових та інтактних щурів (див. рис. 2). За таких умов площа кори півкуль, МЕС якої спричиняла моторні відповіді м'язами дистальних частин передніх кінцівок, дорівнювала  $5,3 \pm 0,5$  мм<sup>2</sup>, що було на 3,9 % ( $P > 0,05$ ) та в 2,4 рази більше ( $P < 0,01$ ) відповідних показників в кіндлінгових та інтактних щурів. Загальна площа кори мозку щурів за умов посткіндлінгу, при МЕС якої були зареєстровані моторні реакції передніми кінцівками, дорівнювала в середньому  $7,8 \pm 0,8$  мм<sup>2</sup>, що не відрізнялося суттєво від таких показників у кіндлінгових щурів та було в 2,2 рази більше порівняно з аналогічними даними при контрольних спостереженнях ( $P < 0,01$ ; див. рис. 2).

Отримані результати свідчать про значне розширення загальної площі КП рухів, які відповідальні за скорочення певних груп м'язів передніх кінцівок у кіндлінгових щурів. При цьому в однаковому ступені зростала площа КП рухів м'язів проксимальних та дистальних частин передніх кінцівок, проте, в динаміці посткіндлінгового періоду простежується тенденція щодо зростання КП програмованих рухів у відповідь на МЕС саме м'язами дистальних частин передніх кінцівок. Ймовірно, що розширення ділянок неокортексу при кіндлінзі є результатом певних функціональних кортикальних реорганізацій, які виникли впродовж хронічної епілептизації мозку завдяки формуванню нових синаптичних зв'язків між нейронами різних утворень.

*Розробка комплексної патогенетичної терапії хронічної ЕпА.* При в/нігральному та в/гіпокампальному введенні ДСПП та його структурних аналогів (ДСПП– 1-4, 9-14) визначено протисудомний вплив за умов гострої ПКТ-спричиненої та кіндлінгової ЕпА, що відзначалося подовженням латентного періоду перших судомних проявів, зниженням інтенсивності судом та зменшенням кількості щурів із судомами. ДСПП зменшував амплітудно-частотну характеристику ЕЕГ в щурів із ПКТ судомами. ДСПП та переважна більшість його аналогів при в/нігральному введенні спричиняли протисудомну дію при гострих ПКТ-, коразол- та стрихнін-провокованих та при кіндлінгових судомач, що є важливим, зважаючи на провідну роль чорної речовини у регуляції процесів збудливості головного мозку. Виявлені виражені антиепілептичні ефекти ДСПП, ДСПП-2, -3, -12 та 14 після в/нігрального введення нейропептидів, які виражалися переважно у зменшенні інтенсивності судомних проявів. Після в/гіпокампального введення інтенсивність ПКТ-індукованих судом зменшувалася під впливом ДСПП, ДСПП-12-14.

За допомогою біохімічних методів дослідження (підрахунок захоплення структурами мозку міченого [ $^3\text{H}$ ]триптофану) та застосуванні нейрофармакологічного аналізу було виявлено, що реалізація антиепілептичної дії ДСП та найбільш активних його структурних аналогів опосередковується серотонінергічною, дофамінергічною та адренергічною системами (рис. 3).

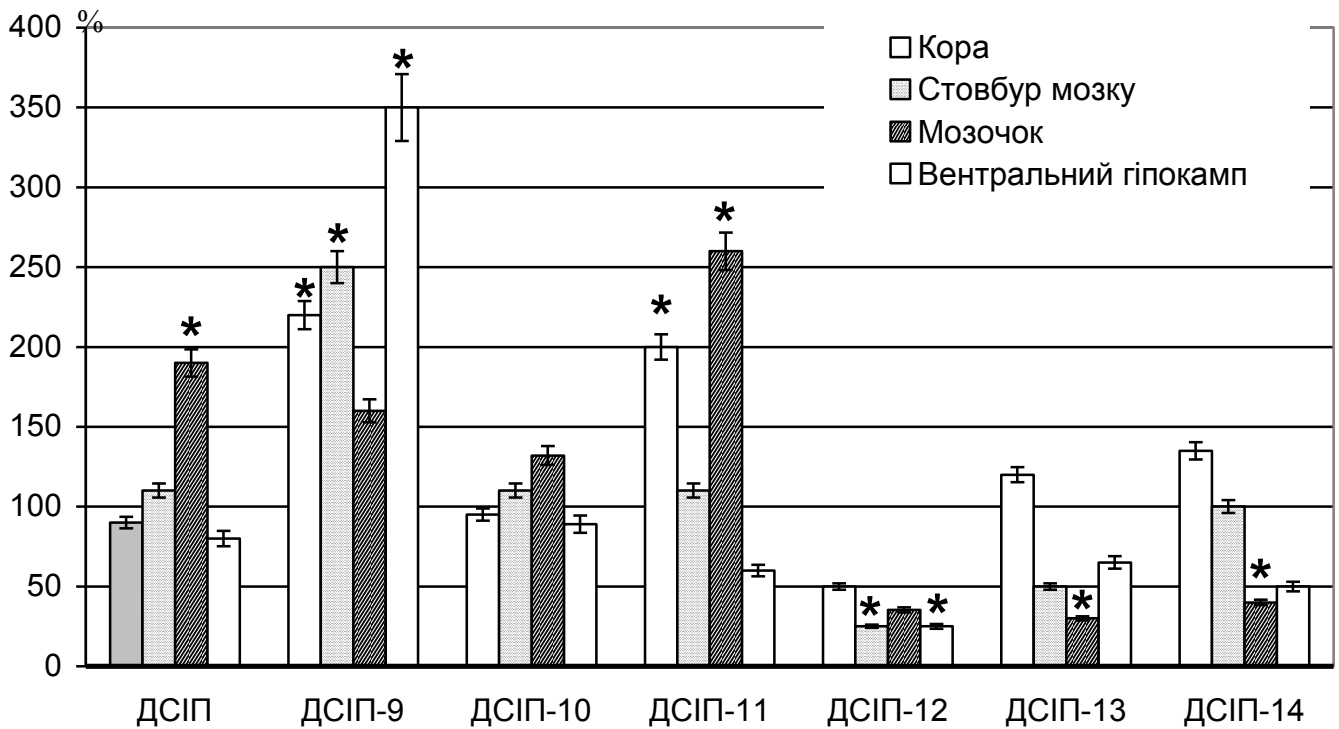


Рис. 3. Вплив ДСП та його структурних аналогів на захоплення триптофану різними структурами мозку

За віссю ординат – показники захоплення [ $^3\text{H}$ ]триптофану, розраховані у % та подані порівняно з відповідними значеннями в контрольній серії дослідів, які прийняті за 100 %

\* -  $P < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними в контрольних вимірюваннях (критерій АНОВА)

Доведена антигіпоксична дія ДСП при білатеральній оклюзії загальних сонних артерій, що проявлялося зменшенням кількості щурів із позними розладами та зменшенням летальності. Подібна дія пептиду реалізувалася при його введенні за 1 год та за 24 год до початку дослідів. МК-801 максимальною дозою також зменшував кількість щурів із розладами позної поведінки, але не впливав на летальність тварин. Зважаючи на механізм реалізації дії МК-801, який є заключним в активації системи збуджуючих амінокислот, а також більш виражену нейропротекторну дію ДСП порівняно з такою у МК-801, ймовірно, що механізм реалізації нейропротекторного впливу ДСП є комплексним, скоріше всього, за рахунок пригнічення активності системи збуджуючих амінокислот та підсилення ГАМК-ергічної медіації, що, на думку Г. М. Крижановського, є проявом внутрішньонейрональної дизрегуляції, яка є

провідним механізмом «зламу» функціональної активності пулу нейронів за умов розвитку нейропатологічних синдромів.

Виявлено розвиток протисудомних ефектів у щурів після внутрішньомозкового введення ендогенних пептидів сімейства кіоторфіну – КТ, неокіоторфіну та d-ser-2-неокіоторфіну дозами 2,5, 5,0 та 10 нмоль. В/шлуночкове введення пептидів затримувало розвиток перших судомних проявів та зменшувало інтенсивність судом. Після локальної мікроін'єкції КТ в гіпокамп розвивалася залежна від дози протисудомна дія, яка набувала статистичної значущості дозами 5,0 та 10 нмоль пептиду. Уведений в/гіпокампально КТ доза-залежним чином затримував розвиток перших судомних реакцій у всіх застосованих дозах. В/гіпокампальне введення неокіоторфіну та d-ser-2-неокіоторфіну спричиняло розвиток протисудомного ефекту у всіх дозах, проте, обидва нейропептиди збільшували латентний період перших судом лише більшими дозами. КТ, неокіоторфін та d-ser-2-неокіоторфін цілком пригнічували тонічний компонент судом, що в такому випадку дозволяє припускати їх взаємодію з мю-опіоїдними рецепторами. Цілком ймовірно також залучення ГАМК-ергічних механізмів, блокування активності системи збуджуючих амінокислот та рецепторів субстанції Р, стимуляцію бензодіазепінових рецепторів тощо.

Введення нейротензину до чорної речовини та вентрального гіпокампу спричиняло розвиток його протисудомних ефектів за умов коразол- та ПКТ-індукованих форм гострої ЕпА, а також при ПКТ кіндлінзі. Аналогічні протиепілептичні ефекти було отримано в разі в/нігрального введення соматостатину. Введення соматостатину в лімбічні структури пригнічувало коразол-спричинені судоми, введення за аналогічних умов нейротензину не призводило до їх гальмування. За умов ЕпА, викликаної ПКТ, нейротензин виявляв максимальну антиепілептичну дію при його введенні в мигдалик, тоді як подібне застосування соматостатину супроводжувалося мінімальним протисудомним ефектом. Отримані дані свідчать про різні механізми реалізації антиепілептичного впливу соматостатину та нейротензину. Ці результати дозволяють припустити, що обидва нейропептиди приймають участь в механізмах пригнічення ЕпА, опосередковано реалізуючі свої ефекти через лімбічні структури та ретикулярну частину чорної речовини.

Встановлено виражену протисудомну активність ЦСР, отриманої у котів з ЕС. Цей ефект має видо-неспецифічний характер і проявляється після в/шлуночкової ін'єкції ЦСР при індукції ЕС в щурів-реципієнтів. Антиепілептична активність ліквору характеризується істотним в 4 рази ( $P < 0,001$ ) скороченням тривалості судомних реакцій і зменшенням інтенсивності судомних проявів ЕС. За цих умов судоми мають клонічний характер, повністю запобігається розвиток тонічного компоненту судом.

Подальші дослідження виявили провідну патогенетичну роль пептидних фракцій в механізмах хронічної епілептизації мозку, що було підтверджено в дослідах по відтворенню кіндлінг-викликаної ЕпА в щурів, яким в/шлуночково було введено екстракти різних відділів мозку кіндлінгових щурів (рис. 4).

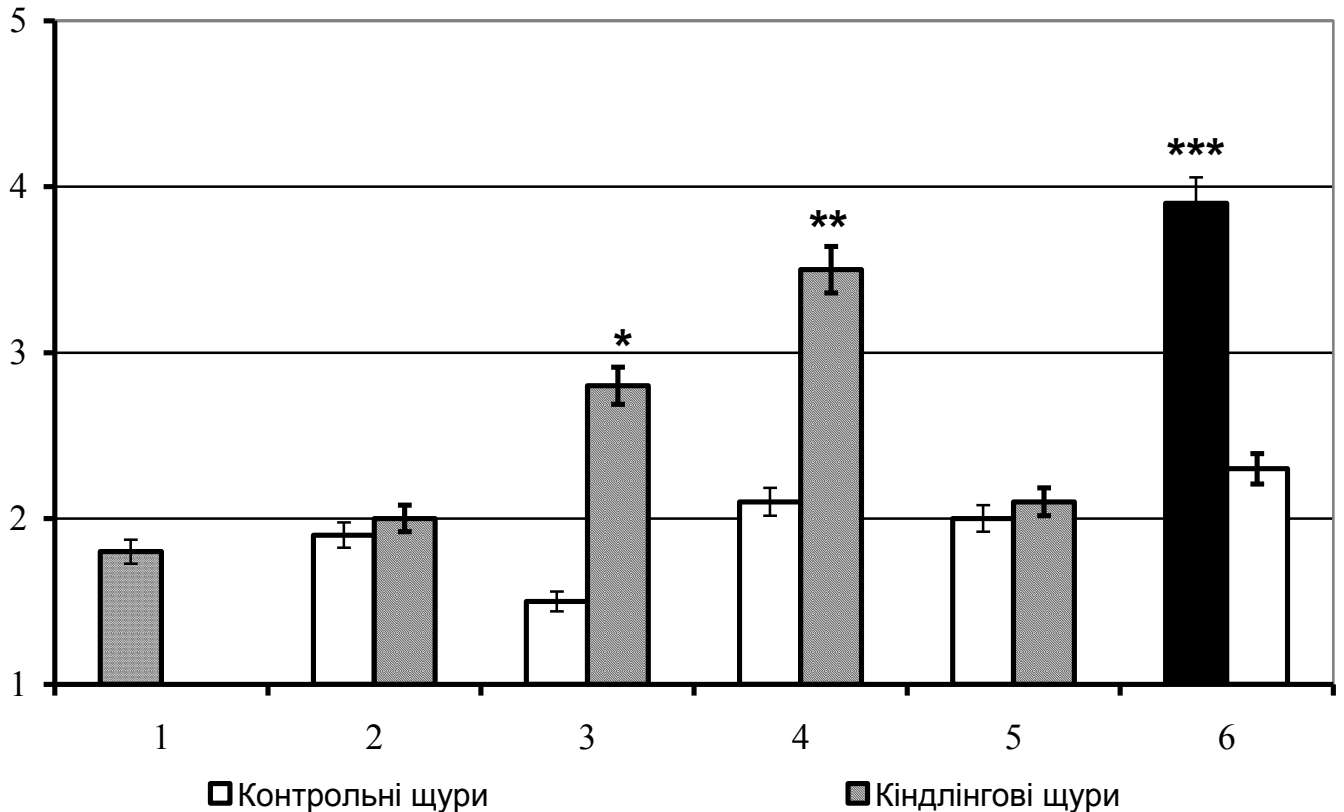


Рис. 4. Вплив екстрактів різних відділів мозку кіндлінгових щурів на ПКТ-індуковану судомну активність кіндлінгових щурів

За віссю абсцис – 1 – введення ПКТ після в/шлун введення 10 мкл фізіологічного розчину, 2 - введення ПКТ після в/шлун введення екстрактів гіпокампу кіндлінгових щурів, 3 - введення ПКТ після в/шлун введення екстрактів дієнцефалону (виключаючи гіпокамп) кіндлінгових щурів, 4 - введення ПКТ після в/шлун введення екстрактів ВМД мозку кіндлінгових щурів, 5 - введення ПКТ після в/шлун введення екстрактів мозку кіндлінгових щурів (без ВМД), 6 - введення ПКТ після в/шлун введення екстрактів ВМД мозку кіндлінгових щурів до (темний стовпчик) та після (світлий стовпчик) введення налоксону

За віссю ординат – інтенсивність судом (бали)

\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$  та \*\*\* -  $P < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (критерій АНОВА).

Виявлено суттєве зменшення вмісту ендогенних пептидів -  $\beta$ -ендорфіну, ДСІП та мет-енкефаліну - у вентральній мезенцефальній ділянці (ВМД) та гіпокампі кіндлінгових щурів. Вміст  $\beta$ -ендорфіну у ВМД мозку інтактних щурів дорівнював  $(1,41 \pm 0,15) \times 10^{-3}$  нмоль/мг, його вміст в мозку кіндлінгових щурів дорівнював  $(10,1 \pm 1,4) \times 10^{-5}$  нмоль/мг, що виявилось в 10 разів менше порівняно з таким показником в контрольній групі щурів ( $P < 0,001$ ). Вміст  $\beta$ -ендорфіну в гіпокампі інтактних щурів становив  $(3,82 \pm 0,40) \times 10^{-3}$  нмоль/мг, при цьому його вміст в гіпокампі кіндлінгових щурів дорівнював  $(6,55 \pm 0,34) \times 10^{-4}$  нмоль/мг, що виявилось в

5 разів менше порівняно з таким показником в контрольній групі щурів ( $P < 0,001$ ).

Вміст ДСП у ВМД мозку інтактних щурів дорівнював  $(0,41 \pm 0,06) \times 10^{-3}$  нмоль/мг, вміст цього пептиду в мозку кіндлінгових щурів був в 5 разів менше порівняно з таким показником в контрольній групі щурів ( $P < 0,001$ ). Вміст ДСП в гіпокампі інтактних щурів дорівнював  $(0,57 \pm 0,06) \times 10^{-3}$  нмоль/мг, при цьому його вміст в мозку кіндлінгових щурів був в 2,5 рази менше порівняно з таким показником в контрольній групі щурів ( $P < 0,001$ ).

У ВМД мозку інтактних щурів вміст мет-енкефаліну дорівнював  $(1,89 \pm 0,10) \times 10^{-2}$  нмоль/мг, а в мозку кіндлінгових щурів досліджуваний показник виявився в 4.7 рази менше порівняно таким в контролі ( $P < 0,001$ ). Вміст мет-енкефаліну в гіпокампі інтактних щурів дорівнював  $(5,77 \pm 0,09) \times 10^{-2}$  нмоль/мг. Вміст цього пептиду в мозку кіндлінгових щурів був в 5,5 рази менше порівняно з таким показником в контрольній групі щурів ( $P < 0,001$ ).

Отже, найбільш вагомим виявилось зменшення вмісту досліджуваних пептидів у ВМД мозку кіндлінгових щурів. Слід відзначити зменшення їх вмісту при кіндлінг-викликаній моделі епілепсії в наступному ряді:  $\beta$ -ендорфін > мет-енкефалін > ДСП.

Виявлено зменшення протисудомної ефективності карбамазепіну та ВК у кіндлінгових щурів (в ранньому постнатальному періоді і дорослих щурів, у яких кіндлінг формували в ранньому постнатальному періоді) порівняно з аналогічними даними у дорослих щурів. Карбамазепін виявився ефективним лише в максимальній дозі: при цьому він сприяв зниженню інтенсивності судомних реакцій і збільшенню латентного періоду їх розвитку.

Аналогічні результати було одержано в дослідах з використанням ВК. Пікротоксин-викликані судоми у всіх груп кіндлінгових щурів практично не були чутливі до дії даного антиконвульсанту, що проявлялося збільшенням їх тяжкості. Тільки при застосуванні максимальної (близької до токсичної) дози препарату зареєстровано подовження латентного періоду перших судом тварин в усіх досліджуваних групах. Проте, вираженість судомних реакцій не відрізнялася істотним чином від з аналогічних даних у щурів відповідних контрольних груп. Можна вважати, що відсутність ефективності карбамазепіну і ВК у відношенні до ПКТ-викликаних судом у щурів може пояснюватися розвитком резистентності до дії протисудомних сполук унаслідок ранньої епілептогенної дії на недиференційований мозок тварин. З іншого боку, досліди були організовані так, що повторні дослідження у цих щурів потрапляють у фазу посткіндлінгу, яка є стійкою до дії протисудомних сполук. Поєднання цих двох чинників, можливо, обумовлює резистентність сформованої в ранньому постнатальному періоді ЕПА до проводжуваного лікування.

При вивченні ефективності протисудомних сполук з різним механізмом реалізації антиепілептичного ефекту - діазепаму, фенobarбіталу, ВК,

дифенілгідантоїну та карбамазепіну - в умовах розвитку пілокарпін-індукованих спонтанних судом показано, що дифенілгідантоїн і карбамазепін не впливають на розвиток відстрочених мимовільних судом, індукованих пілокарпіна гідрохлоридом. Розрахункова доза діазепаму, що запобігає розвитку пілокарпін-викликаних судом у 50 % щурів, дорівнює  $9,64 \pm 0,98$  мг/кг. Середньоєфективні дози фенобарбіталу та ВК дорівнюють, відповідно,  $15,53 \pm 1,54$  мг/кг і  $244,5 \pm 27,3$  мг/кг.

Встановлено, що протисудомні ефекти діазепаму, фенобарбіталу та ВК щодо запобігання розвитку пілокарпінових спонтанних судом корелювали з нормалізацією під їх впливом моторної активності тварин в тесті «відкрите поле» і емоційної поведінки. Дифенілгідантоїн і карбамазепін не впливають на пілокарпін-опосередковані порушення моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» і емоційної поведінки.

З точки зору системного підходу до вивчення механізмів розвитку та припинення хронічного епілептогенезу для безпосереднього розвитку судом необхідний певний мінімальний рівень організації мозку, іменованій “easy wiring” [Sutula T. P., 2005]. Виходячи з цього, розвиток хронічної ЕпА протребує мінімального рівню організації мозку – так званий “easy wiring”. Пригнічення судомної активності, навпаки, потребує більш складної взаємодії утворень головного мозку. Йдеться про функціонування спеціальної нейрональної мережі, функціональна активність якої дозволить загальмувати розвиток гіперсинхронних судомних спайкових потенціалів. Можна припустити, що пряма та опосередкована активація АЕС спричиняє збільшення кількості нейронів, синапсів, нейромедіаторів, гормонів, пептидних субстанцій тощо, сумісна активність яких здатна пригнічувати кіндлінг-індуковану хронічну ЕпА [Shandra A. A. et al., 2009]. За таких умов підвищується тонус ендогенної АЕС, що проявляється більш складним рівнем організації мозку (“brain rewiring”), - зазначене є підґрунтям самопідтримуючих саногенних механізмів мозку.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми дослідження патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності з точки зору системного підходу, обґрунтовані механізми розвитку експериментального хронічного судомного синдрому з урахуванням пептид-та цитокін-обумовлених механізмів. Показано патогенетичне значення пептидергічних механізмів при епілептизації мозку. Виявлені взаємозв'язки між нервовою та імунною системами, що спричиняють загальний дизрегуляторний ефект за умов досліджуваної патології. Отримані результати є перспективними для розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування епілепсії.

1. Кіндлінг-індукована модель епілепсії є моделлю, придатною для тестування ефектів протисудомних препаратів. Експериментальне відтворення

посткіндлінгу вважається моделлю хронічної ЕпА, резистентної до дії антиепілептичних препаратів. Феномен посткіндлінгу супроводжується розширенням загальної площі кортикального представництва рухів передніх кінцівок, в той час як ніяких у кіндлінгових щурів не спостерігається ніяких відмінностей. Формування хронічної ЕпА за умов вказаних моделей висвітлює ступінь високої судомної чутливості мозку внаслідок прогресуючого ендогенезу та активації патологічної епілептичної системи та є результатом втрати загального регуляторного контролю розвитку дизрегуляційних інтеграцій на нейрональному, нейромедіаторному та системному рівнях.

2. Кіндлінг-викликана хронічна ЕпА характеризується зменшенням вмісту в утвореннях вентральної мезенцефальної ділянки та гіпокампу  $\beta$ -ендорфіну (в 10 разів та в 5 разів, відповідно,  $P < 0,001$ ), дельта-сон індукуючого пептиду (в 5 разів та в 2,5 рази, відповідно,  $P < 0,001$ ) та мет-енкефаліну (в 4,7 разів та в 5,5 разів, відповідно,  $P < 0,001$ ). При пікротоксиновому кіндлінзі розширюється площа кортикального представництва рухів проксимальних та дистальних частин передніх кінцівок, при цьому відповідна площа кори мозку кіндлінгових щурів в 2,2 рази та в 2,3 рази ( $P < 0,01$ ), відповідно, перевищує показник контролю.

3. Блокатор рецепторів збуджуючих кислот кетамін, дельта-сон індукуючий пептид, блокатори кальцієвих каналів німотоп та ріодипін, а також карбамазепін спричиняють виражену антиепілептичну дію за умов каїнат-індукованого епілептичного статусу. При сумісному введенні ріодипіну з карбамазепіном в 29 % щурів епілептичний статус не розвивається, латентний період його розвитку в 2 рази перевищує, тривалість в 2,2 рази менша за контрольні показники, а розвиток спонтанних судом не спостерігався.

4. Розвиток хронічного судомного синдрому відбувається за участю імунної системи, а саме представників сімейства прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета, при якому спостерігається 10-разове зростання концентрації фактора некрозу пухлини-альфа в крові 2-місячних щурів з абсансною формою епілепсії (з  $0,61 \pm 0,34$  пг/мл до  $6,31 \pm 2,00$  пг/мл,  $P < 0,01$ ) та в тканині мозку 4-місячних щурів (з  $62,2 \pm 4,2$  пг/мг до  $78,7 \pm 8,4$  пг/мг,  $P < 0,05$ ). Екзогенне введення фактора некрозу пухлини-альфа кіндлінговим щурам спричиняє просудомний ефект із розвитком генералізованих клоніко-тонічних повторних нападів, зростанням амплітудно-частотних характеристик електричної активності кори та підкіркових утворень мозку, збільшенням його концентрації в крові (з  $1,9 \pm 1,5$  пг/мл до  $12,7 \pm 3,8$  пг/мл,  $P < 0,01$ ) та тканині мозку (з  $56,8 \pm 6,0$  пг/мг до  $109,2 \pm 6,0$  пг/мг,  $P < 0,01$ ), а також збільшенням вмісту інтерлейкіну-1 в крові (з  $0,8 \pm 0,1$  пг/мл до  $4,9 \pm 0,8$  пг/мл,  $P < 0,05$ ) та тканині мозку (з  $29,3 \pm 4,2$  пг/мг до  $117,3 \pm 11,7$  пг/мг,  $P < 0,01$ ).

5. Хронічна кіндлінг-індукована ЕпА у щурят формується швидше порівняно з дорослими щурами із більш раннім формуванням епілептичних систем в структурах мозку, які зумовлюють прискорене формування пікротоксинового кіндлінга в більш



пізньому віці, є стійкою щодо дії карбамазепіну та вальпроєвої кислоти із формуванням фармакорезистентності. Перебіг післятравматичної ЕпА в щурів характеризується активацією кортикальних нейронів, при цьому інтенсивність пікротоксин-, пілокарпін- та кайнат-викликаних генералізованих судом більш виражена.

6. Через 20-25 діб після введення пілокарпіну в щурів реєструються спонтанні судоми, тривалість яких становить в середньому 40-48 діб. Показано пряму залежність частоти розвитку спонтанних судом у щурів від тривалості та інтенсивності гострих пілокарпін-викликаних судом протягом періоду епілептичного статусу. Дослідження ЕЕГ-активності мозку щурів під час спонтанних судом свідчить, що у більшості щурів вентральний гіпокамп є першою структурою мозку, в якій посилюється активність при ініціації спонтанних судом. Модуляція активності медіодорзального і сполучного ядра таламуса, а також фронтальних відділів кори мозку щурів детермінують характер відстрочених спонтанних судом. Антиепілептичну дію щодо пілокарпін-індукованих спонтанних судом спричиняють діазепам, фенобарбітал і вальпроєва кислота. Дифенілгідантоїн і карбамазепін не впливають на розвиток відстрочених мимовільних судом, індукованих пілокарпіном.

7. Пептидергічні механізми є одними із патогенетичних при епілептизації мозку. Дельта-сон індукуючий пептид, пептидні фракції, кіоторфін, неокіоторфін та d-ser-2-неокіоторфін, нейротензин, соматостатин та діазепам зв'язуючий пептид спричиняють антиепілептичну дію, доведені їх протисудомні ефекти свідчать про підвищення активності ендогенної пептидергічної системи як одного з показників активності антиепілептичної системи та дозволяють сформуванню концепції «нейропептидного пригнічення хронічної ЕпА». Пептидний патофізіологічний механізм є провідним за умов епілептичного статусу, що підтверджується появою в церебро-спинальній рідині тварин сполук пептидної природи, які і є індукторами ліквідації ЕпА у тварин-реципієнтів. Встановлено, що ДСІП та більшість його структурних аналогів спричиняють розвиток протисудомних ефектів за умов різних моделей хронічного судомного синдрому. Антиепілептична ефективність ДСІП проявляється при системному та внутрішньомозковому введенні пептиду, реалізується переважно при взаємодії з серотонінергічною, дофамінергічною та адренергічною системами мозку та зпряжена з антигіпоксичним ефектом. Внутрішньомозкове введення кіоторфіну, неокіоторфіну та d-ser-2-неокіоторфіну спричиняє розвиток протисудомних ефектів, проявляється затримкою розвитку перших судомних проявів та зменшенням інтенсивності судом після їх внутрішньошлуночкового, внутрішньонігрального та внутрішньогіпокампального введення.

8. В механізмах розвитку епілептичної активності важливе значення мають нейротензин та соматостатин, що проявляється їх протисудомними ефектами за умов пікротоксин- та коразол-індукованих судом, а також діазепам-зв'язуючий пептид при

кіндлінгових судамах. Вказані сполуки реалізують свої ефекти через лімбічні структури та ретикулярну частину чорної речовини та є складовою частиною ендогенної антиепілептичної системи, динамічні взаємовідносини якої з епілептичною патологічною системою протягом усього часу судом є системним показником складності відповідної форми хронічного судомного синдрому.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Vastyanov R. The role of cytokines in absence epilepsy / G. Luijtelaar, S. Vychrestyuk, G. Verbeek, R. Vastyanov, A. Shandra, A. Coenen, L. Godlevsky // The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen – Russian Federation Papers / [Eds. G. Luijtelaar, S. Chepurinov et al.]/. – Nijmegen : Nijmegen Univ. Press, 2004. – P. 199-215. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, переклад розділу англійською мовою.*
2. Vastyanov R. S. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99-120. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, переклад розділу англійською мовою.*
3. Вастьянов Р. С. Протисудорожна дія внутрішньонігрального введення дельта-сон індукуючого пептиду / О. А. Шандра, Л. С. Годлевський, А. М. Мазараті, А. А. Олешко, Р. С. Вастьянов, І. І. Михальова // Фізіологічний журнал. - 1992. - Т. 38, № 4. - С. 27-32. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів.*
4. Vastyanov R. S. Role of peptide factors in formation of epileptiform manifestations during picrotoxin-induced kindling in rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, A. M. Mazarati, S. V. Vovchuk, K. L. Servetsky, R. S. Vastyanov // Neurophysiology. - 1993. - Vol. 25, N 2. - P. 99-102. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
5. Вастьянов Р. С. Влияние внутримозгового введения соматостатина и нейротензина на двигательные корреляты судорожной активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Р. С. Вастьянов, А. В. Паненко // Фізіологічний журнал. - 1993. - Т. 39, № 5-6. - С. 94-100. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання тексту статті.*
6. Вастьянов Р. С. Роль дельта-сон индуцирующего пептида в формировании нейропатологических синдромов / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Р. С. Вастьянов, А. И. Брусенцов, И. Моалла, Б. Никель // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 1995. - Т. 81, № 9. - С. 13-24. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів.*

7. Vastyanov R. S. Seizure-protecting effects of kyotorphin and related peptides in animal model of epilepsy / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, I. I. Mikhaleva, R. S. Vastyanov, A. M. Mazarati // Brain Res. Bull. – 1995. - Vol. 11. - P. 55-57. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
8. Vastyanov R. S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Epilepsia. - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 269-274. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
9. Vastyanov R. S. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevskii, R. S. Vastyanov, A. I. Brusentsov, I. I. Mikhaleva, I. A. Prudchenko, V. N. Zaporozhan // Neurosci. Behav. Physiol. – 1996. - Vol. 26, N 6. - P. 567-571. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
10. Vastyanov R. S. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevskii, A. I. Brusentsov, R. S. Vastyanov, V. A. Karlyuga, A. F. Dzygal, B. Nikel // Neurosci. Behav. Physiol. – 1998. - Vol. 28, N 4. - P. 443-446. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів та їх інтерпретація, переклад статті англійською мовою.*
11. Vastyanov R. S. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotonergic system in the development of anticonvulsive influences / A. A. Shandra, L. S. Godlevskii, A. I. Brusentsov, V. P. Petrashevich, R. S. Vastyanov, B. Nikel, I. I. Mikhaleva // Neurosci. Behav. Physiol. – 1998. - Vol. 28, N 5. - P. 521-526. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів та їх інтерпретація, переклад статті англійською мовою.*
12. Vastyanov R. S. Nigral Benzodiazepines Receptors Blockade In The Kindled Epileptic Activity And Conflict Behaviour In Rats / A. I. Brusentsov, V. V. Moroz, T. N. Pomazanova, S. A. Suprun, E. S. Sohan, Al Gabr Aiman, Berni Mari, A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // School of Fundamental Medicine. - 1998. - Vol. 4, N 2. - P. 14-16. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*
13. Vastyanov R. S. Influence of intranigral diazepam and DBI on the epileptic activity and conflict behaviour in rat picrotoxin kindling experimental model / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov, A. I., Brusentsov E. S. Sohan, Al Gabr Aiman, Berni Mari // Epileptologia. - 1999. - Vol. 7, N 2. - P. 163-171. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
14. Vastyanov R. S. Anticonvulsive Effect of the Cerebrospinal Fluid of Cats With Epileptic Status / A. A. Shandra, L. S. Godlevskii, R. S. Vastyanov // Neurofiziologiya/ Neurophysiology. – 1999. - Vol. 31, N 3. – P. 255-257. *Внесок дисертанта: аналіз*

*літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

15. Vastyanov R. S. Calcium Channels Participate in the Induction of Status Epilepticus by Kainate in Rats / R. S. Vastyanov // *Neirofiziologiya/Neurophysiology*. – 2000. - Vol. 32, N 3. - P. 175-177.
16. Vastyanov R. S. The role of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov, A. A. Oleinik, V. L. Konovalenko, E. N. Rapoport, N. N. Korobka // *Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 42. – P. 147–153. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
17. Vastyanov R. S. 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, R. S. Vastyanov, V. V. Kostyushov, O. L. Timschishin // *Polish J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54. – P. 655-660. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад статті англійською мовою.*
18. Вастьянов Р. С. Подвійність функціональної посилки антиепілептичної системи в механізмах епілептизації кори головного мозку / О. А. Шандра, Л. С. Годлевський, Р. С. Вастьянов // *Інтегративна антропологія*. – 2003. – № 1. – С. 53-59. *Внесок дисертанта: підготовка узагальнень і висновків, участь в написанні статті.*
19. Вастьянов Р. С. Протисудомні ефекти карбамазепіну, але не вальпроєвої кислоти в умовах відтворення пікротоксин- та пілокарпін-спричинених моделей хронічної епілептичної активності у щурів різного віку / Р. С. Вастьянов, Н. А. Черненко, О. А. Кащенко, А. А. Олійник, Г. О. Волохова // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2003. - № 1. – С. 29-38. *Внесок дисертанта: розробка методології експерименту, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*
20. Вастьянов Р. С. Взаємозв'язок епілепсії та запалення / Р. С. Вастьянов, А. А. Олійник, О. А. Шандра // *Інтегративна антропологія*. – 2006. - № 1 (7). – С. 34-41. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*
21. Вастьянов Р. С. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста / Р. С. Вастьянов, А. А. Олейник // *Успехи физиологических наук*. – 2007. – Т. 38, № 1. – С. 39-54. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, участь в написанні статті.*
22. Вастьянов Р. С. Вплив фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета на експериментальний судомний синдром / Р. С. Вастьянов, О. А. Шандра // *Вісник психіатрії та психофармакології*. – 2007. - № 2 (12). – С. 30-38. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*
23. Вастьянов Р. С. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А. А. Олейник, Р. С. Вастьянов // *Успехи*

физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 2. – С. 47-57. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків.*

24. Вастьянов Р. С. Кіндлінг-спричинені зміни кортикального представництва рухів / Р. С. Вастьянов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9, №3. – С. 384-386.
25. Вастьянов Р. С. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому / Р. С. Вастьянов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 8, Вип. 4 (24), Ч. 1. – С. 191-197.
26. Вастьянов Р. С. Збільшення площі коркового представництва рухів передніх кінцівок у кіндлінгових щурів / Р. С. Вастьянов // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 2, додаток. – С. 31–33
27. Вастьянов Р. С. Патологические механизмы хронической судорожной активности в условиях модели пилокарпин-вызванного эпилептического статуса / Р. С. Вастьянов, Н. В. Копьёва // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 5. – С. 33–41. *Внесок дисертанта: розробка методології експерименту, аналіз та узагальнення результатів.*
28. Вастьянов Р. С. Различные эффекты некоторых противосудорожных препаратов в условиях пилокарпин-вызванных спонтанных судорог / Р. С. Вастьянов, Н. В. Копьёва // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, №4 (додаток). – С. 24–26. *Внесок дисертанта: розробка методології експерименту, аналіз та узагальнення результатів.*
29. Вастьянов Р. С. Дослідження ролі серединних ядер таламуса в механізмах розвитку спонтанних судом / Р. С. Вастьянов, Н. В. Копйова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – №1. – С. 118-120. *Внесок дисертанта: розробка методології експерименту, аналіз та узагальнення результатів.*
30. Вастьянов Р. С. Модулюючі впливи окремих прозапальних цитокінів на перебіг судомного синдрому в експерименті / Р. С. Вастьянов, О. А. Шандра // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, №4 (додаток). – С. 30–34. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*
31. Vastyanov R. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model / G. van Luijtelaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov, G. Verbeek, A. Oleinik, C., van Rijn G. Volokhova, A. Shandra, A. Coenen, L. Godlevsky // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 478-486. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів.*
32. Вастьянов Р. С. Функціональна перебудова та зміна локалізації коркових моторних нейронів в умовах хронічної епілептичної активності / Р. С. Вастьянов, О. А. Шандра // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 1 (59). – С. 51–53. *Внесок дисертанта: розробка методології експерименту, аналіз та узагальнення результатів, написання статті.*

33. Патент № 1807514 А1, СССР, МПК G 09 В 23/28, А 61 К 31/185 Способ снижения двигательной активности в эксперименте / Шандра А. А., Годлевский Л. С., Мазарати А. М., Лупенко В. М., Тычина Д. Н., Вастьянов Р. С., Вишневецкий Б. С. ; заявник та патентовласник Одес. мед. ін-т ім. М. І. Пирогова. - № 48077971 ; заявл. 28.03.1990 ; опубл. 07.04.1993, Бюл. № 13. – 2 с. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень.*
34. Патент № 1817129 А1, СССР, МПК G 09 В 23/28 Способ моделирования утомления / Шандра А. А., Годлевский Л. С., Мазарати А. М., Вастьянов Р. С. ; заявник та патентовласник Одес. мед. ін-т ім. М. І. Пирогова. - № 4840646/14 ; заявл. 18.06.1990 ; опубл. 23.05.1993, Бюл. № 19. – 2 с. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень.*
35. Пат. 30942 А Україна, МПК (2000) 6 А 61В 5/06 Спосіб моделювання резистивної форми епілепсії / Брусенцов О. І., Шандра О. А., Годлевський Л. С., Вастьянов Р. С., Мороз В. В., Супрун С. О., Помазанова Т. М., Жуковський В. І., Сохань С. Є. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - № 98063261 ; заявл. 23.06.1998 ; опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7-II. – 2 с. *Внесок дисертанта: аналіз літератури, формулювання формули патенту.*
36. Пат. 32868 А Україна, МПК (2001) 6 А 61В 5/06, А 61В 17/24 Спосіб лікування резистивної форми епілепсії / Брусенцов О. І., Шандра О. А., Годлевський Л. С., Вастьянов Р. С., Мороз В. В., Супрун С. О., Помазанова Т. М., Жуковський В. І., Сохань С. Є., Полясний В. О. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - № 98063260 ; заявл. 23.06.1998 ; опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1. – 2 с. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень.*
37. Вастьянов Р. С. Вплив препаратів ендогенного походження на виникнення та розвиток хронічної епілептизації мозку / Л. С. Годлевський, Р. С. Вастьянов, О. І. Брусенцов // Український вісник психоневрології. – 1996. – Т. 4, Вип. 5 (12). – С. 152–153 (I Національний конгрес невропатологів, психіатрів та наркологів України, присвячений 75-річчю створення Українського науково-дослідного інституту клінічної та експериментальної неврології та психіатрії, 20–23 травня, 1997 р., Харків : тези доп) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів.*
38. Вастьянов Р. С. Обґрунтування доцільності застосування нейропептидів для пригнічення епілептичної активності / Р. С. Вастьянов // I Конгрес Української Протиепілептичної Ліги, 26-28 вересня, 1996 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 1996. - С. 12.
39. Vastyanov R. S. The role played by the endogenous opioid system in chemical kindling / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, R. S. Vastyanov, A. A. Oleinik, S. V. Gatsuk // Epilepsia. – 1996. - Vol. 37, Suppl. 4. – P. 130–131 (The 2<sup>nd</sup> European Congress of Epileptology, The Hague, The Netherlands, 1-5 September, 1996 : abstracts) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад англійською мовою.*

40. Вастьянов Р. С. Вплив блокади збуджуючих рецепторів на перебіг кайнат-індукованого епілептичного статусу / Р. С. Вастьянов // II міжнародна конференція Української Протиепілептичної Ліги, 11-13 червня, 1998 р., Київ : тези доп. – К., 1998. - С. 10.
41. Вастьянов Р. С. Вживання кайнової кислоти з метою відтворення епілептичного статусу: ефекти кетаміну та дельта-сон індукуючого пептиду (ДСІП) / Р. С. Вастьянов, С. В. Гатцук // Фізіологічний журнал. -1998. - Т. 43, № 3. - С. 21–22 (XV з'їзд Українського фізіологічного товариства, 12–15 травня, 1998 р., Донецьк : тези доп) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків.*
42. Vastyanov R. S. The involvement of excitatory aminoacids into the status epilepticus formation / R. S. Vastyanov, A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // *Epilepsia*. - 1998. - Vol. 39, Suppl. 2. - P. 95 (The 3<sup>rd</sup> European Congress of Epileptology, Warsaw, Poland, 24-28 May, 1998 : abstracts) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад тез англійською мовою.*
43. Вастьянов Р. С. Применение вальпроата и дифенилгидантоина в комплексном лечении эпилептического статуса в экспериментальных условиях / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Р. С. Вастьянов // III Міжнародна конференція Української Протиепілептичної Ліги, 27-29 травня, 1999 р., Київ : тези доп. – К., 1999. – С. 69. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, виступ з доповіддю на конференції.*
44. Vastyanov R. Seizure-protective effect of valproic acid in conditions of kainic acid-induced status epilepticus in rats / A. Shandra, L. Godlevsky, R. Vastyanov, V. Polyasny, V. Naumovets // *Epilepsia*. - 1999. -Vol.40, Suppl. 2. - P. 297 (The 23<sup>rd</sup> International Epilepsy Congress, Prague, Czech Republic, 12-17 September, 1999 : abstracts) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, переклад тез англійською мовою.*
45. Вастьянов Р. С. Влияние вальпроевой кислоты, дифенилгидантоина и карбамазепина на лечение эпилептического статуса в экспериментальных условиях / Р. С. Вастьянов // *Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, EPI'99, 6-10 October, 1999, Ялта-Гурзуф : тези доп. - Ялта-Гурзуф, 1999. - С. 47-48.
46. Вастьянов Р. С. Порівняльний аналіз ефективності антиепілептичних препаратів за умов епілептичного статусу та посткіндлінгу / Р. С. Вастьянов, С. В. Гатцук, О. А. Шандра // Фізіологічний журнал. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 71 (III Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, присвячений 100-річчю з дня народження академіка АМН СРСР М. М. Горєва, 24-27 травня 2000 р., Одеса : тези доп). *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, виступ з доповіддю на з'їзді.*

47. Вастьянов Р. С. Сумісне застосування антагоністів кальцієвих каналів та протисудорожних препаратів у щурів за умов кайнат-індукованого епілептичного статусу / В. В. Наумовець, Р. С. Вастьянов // IV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 11-13 травня, 2000 р., Тернопіль : тези доп. - Тернопіль, 2000. - С. 334-335. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків.*
48. Вастьянов Р. С. Вплив сумісного застосування німотопу та вальпроату на розповсюдження судорожної активності у щурів за умов пілокарпін-викликаного епілептичного статусу / Р. С. Вастьянов, В. В. Наумовець // Сучасні аспекти лікування епілепсії : науково-практична конференція з міжнародною участю, 11-13 квітня, 2001 р., Одеса : тези доп. - Одеса, 2001. - С. 11. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, формулювання висновків, виступ з доповіддю на конференції.*
49. Вастьянов Р. С. Вплив блокади кальцієвих каналів на розповсюдження судомної активності у щурів за умов викликаного пілокарпіном епілептичного статусу / Р. С. Вастьянов, В. В. Наумовець // Фізіологічний журнал. - 2002. - Т. 48, № 2. - С. 49-50 (XIV з'їзд Українського фізіологічного товариства, 28-30 травня, 2002 р., Вінниця : тези доп) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, виступ з доповіддю на з'їзді.*
50. Vastyanov R. Calcium channels blockade improves pilocarpine-induced status epilepticus / R. Vastyanov // Epilepsia. - 2002. - Vol. 43, Suppl. 8. - P. 80-81 (The 5<sup>th</sup> European Congress of Epileptology, Madrid, Spain, 6-10 October, 2002 : abstracts).
51. Вастьянов Р. С. Роль детерминантных структур гиппокампа в развитии хронической эпилептической активности / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Р. С. Вастьянов, М. В. Савченко, Е. В. Березовская // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : міжнар. наук.-практ. конф., Одеса, грудень 2003 р. : матеріали. - Одеса : Астропринт, 2003. - С. 8. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, формулювання висновків.*
52. Вастьянов Р. С. Методика картирования моторных зон в коре больших полушарий крыс с последующей классификацией и дифференциацией спайков в условиях внеклеточной регистрации активности мотонейронов / А. А. Олейник, Р. С. Вастьянов // Физиология и здоровье человека : I съезд физиологов СНГ, 19-23 сентября 2005 г., Сочи, Дагомыс : научные труды. - Сочи, Дагомыс, 2005. - Т. 2. - С. 37. *Внесок дисертанта: проведение экспериментальных исследований, узагальнення результатів, формулювання висновків.*
53. Vastyanov R. Brain cortex involvement in chronic epileptisation in pilocarpine treated rats / R. Vastyanov, A. Oleynik // Epilepsia. - 2006. - Vol. 47, Suppl. 3. - P. 72-73 (The 7<sup>th</sup> European Congress of Epileptology, Helsinki, Finland, 2-6 July, 2006 : abstracts). *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, формулювання висновків.*



54. Вастьянов Р. С. Вивчення активності нейронів премоторної ділянки кори великих півкуль щурів: можливість застосування методів лінійної алгебри та векторних операцій / Р. С. Вастьянов, П. Ферарі, Л. Фогасі, Д. Різзолаті, А. А. Олійник, Л. Фадіга, К. Боніфацці // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 26 (XVII з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвячений 125-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця, 18-20 травня 2006 р., Чернівці : тези доп.) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів.*
55. Вастьянов Р. С. Розширення коркової топографії рухів в умовах пікротоксин-індукованого кіндлінга в щурів / Р. С. Вастьянов, О. А. Шандра, П. -Ф. Феррарі, Л. Фогассі, Дж. Різзолаті // Патологія. – 2008. - Т. 5, № 2. - С. 74 (Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V національний Конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, 17-19 вересня 2008 р., Запоріжжя : тези доп.) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків, виступ з доповіддю на з'їзді.*
56. Вастьянов Р. С. Ускладнення типів рухової відповіді при мікроелектростимуляції моторної ділянки кори мозку кіндлінгових щурів / Р. С. Вастьянов // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології : IV міжнародна наукова конференція, присвячена 90-річчю від дня народження П. Г. Богача, 8-10 жовтня 2008 р., Київ : тези доп. – Київ, 2008. - С. 51-52.
57. Вастьянов Р. С. Особенности развития киндлинговых судорог у крыс разного возраста / О. А. Красильник, Р. С. Вастьянов, А. А. Шандра // Физиология и здоровье человека : II съезд физиологов СНГ, 29-31 октября 2008 г., Кишинэу, Молдова : научные труды. – Москва – Кишинэу : Медицина–Здоровье, 2008. – С. 83. *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів.*
58. Вастьянов Р. С. Разработка комплексных методов патогенетически обоснованной терапии хронического судорожного синдрома на основании изучения его патофизиологических механизмов / Р. С. Вастьянов // Актуальные проблемы клинической неврологии : Всероссийская Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 85-летию профессора Лобзина В. С., Санкт-Петербург, Россия, 29-30 сентября 2009 : тез. докл. – СПб : Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. – С. 213–214.
59. Вастьянов Р. С. Ускладнення характеру рефлекторної відповіді при збільшенні терміну мікроелектростимуляції моторної ділянки кори головного мозку / Р. С. Вастьянов // Фізіологічний журнал. - 2010. - № 2. - С. 252-253 (XVIII з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, 20-22 травня 2010 р., Одеса : тези доп.).
60. Вастьянов Р. С. Роль некоторых цитокинов в патогенетических механизмах резистентной эпилепсии / Р. С. Вастьянов, С. Л. Ляшенко, А. А. Шандра // Физиология и здоровье человека : III съезд физиологов СНГ, Ялта 1–6 октября

2011 г. : научные труды. – Москва – Ялта : Медицина–Здоровье, 2011. – С. 40.  
*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, формулювання висновків, написання тез.*

61. Вастьянов Р. С. Концепція «нейропептидного пригнічення» епілептичної активності через підвищення активності ендогенних нейропептидів / Р. С. Вастьянов, С. Л. Ляшенко, О. А. Шандра // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 3(72). – С. 81–82 (Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє : IV Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України, 3-5 жовтня 2012 р., Харків : тези доп.) *Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення результатів, формулювання висновків.*

## АНОТАЦІЯ

**Вастьянов Р. С. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. - Одеський національний медичний університет МОЗ України. - Одеса, 2013.

Дисертація присвячена дослідженню патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності. Отримані нові дані стосовно патофізіологічних механізмів розвитку хронічного судомного синдрому за умов різних способів його моделювання – кіндлінгу, посткіндлінгу, епілептичного статусу, післятравматичних та пілокарпін-індукованих судом. Вперше з'ясовано протисудомні ефекти кіоторфіну, неокіоторфіну, d-ser-2- неокіоторфіну та дельта-сон індукуючого пептиду за умов гострих судом та пікротоксинового кіндлінгу, а також виявлено кореляцію його протисудомної активності з антиішемічною дією пептиду.

Отримані дані є патофізіологічним обґрунтуванням механізмів розвитку хронічного судомного синдрому з урахуванням пептид- та цитокін-обумовлених механізмів. Показано патогенетичне значення пептидергічних механізмів при епілептизації мозку. Виявлені взаємозв'язки між нервовою та імунною системами спричиняють загальний дизрегуляторний ефект за умов досліджуваної патології. Отримані результати висвітлюють системні нейропатофізіологічні механізми хронічної епілептичної активності та є експериментальним підґрунтям розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування хронічних форм епілепсії.

*Ключові слова:* судомний синдром, хронічна епілептична активність, патофізіологічні механізми, системний підхід, патогенетична терапія

## АННОТАЦИЯ

**Вастьянов Р. С. Патолофизиологические механизмы эпилептической активности при хронической эпилепсии.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. - Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины. - Одесса, 2013.

Диссертационное исследование посвящено исследованию патофизиологических механизмов хронической эпилептической активности у животных разного возраста и разработка эффективных комбинаций препаратов, способных подавлять хроническую эпилептическую активность.

В диссертации представлены результаты исследования патофизиологических механизмов хронической судорожной активности с точки зрения системного подхода. Показано участие кальциевых каналов в развитии каинат-индуцированной хронической судорожной активности.

В результате проведенных экспериментальных исследований было доказано, что двухнедельный период после окончания моделирования киндлинга посткиндинг характеризуется более выраженной интенсивностью судорог и большей резистентностью по отношению к действию антиэпилептических препаратов.

Доказано возрастание фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1-бета в крови и ткани мозга в условиях хронического судорожного синдрома. Выявлено, что экзогенное системное введение фактора некроза опухоли-альфа оказывает просудорожное действие, способствует повышению концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1-бета.

Травматическое повреждение мозга взрослых крыс, в отличие от молодых животных, способствует утяжелению пилокарпин-, пикротоксин- и каинат-вызванных судорог, что свидетельствует о вызванном травматическим повреждением мозга общем дизрегуляторном эффекте. Показано, что пикротоксин-индуцированный киндинг у крысят формируется быстрее, нежели у взрослых крыс. В экспериментах показано, что киндинг-вызванная ЭПА у молодых крыс является устойчивой к действию карбамазепина и вальпроевой кислоты. Полученные результаты являются патофизиологической основой формирования феномена резистентности в раннем постнатальном периоде. Повреждающие судорожные воздействия на недифференцированный мозг крыс в раннем постнатальном периоде способствуют формированию эпилептической системы, что и обуславливает ускоренное развитие киндинга в более позднем периоде по сравнению с его формированием у интактных взрослых крыс.

Впервые установлены противосудорожные эффекты киоторфина неокиоторфина и d-ser-2-неокиоторфина. Впервые показано, что противосудорожные эффекты пептидов зависят от их структуры, дозы и места введения. Впервые показаны противосудорожные эффекты дельта-сон индуцирующего пептида в условиях коразол- и пикротоксин-вызванных острых судорог и при пикротоксиновом

киндлинге, а также выявлена корреляция его противосудорожного действия с антиишемическим действием пептида.

Полученные данные являются патофизиологическим обоснованием механизмов развития экспериментального хронического судорожного синдрома с учетом пептид- и цитокин-обусловленных механизмов. Показано патогенетическое значение пептидергических механизмов при эпилептизации мозга. Выявлены взаимосвязи между нервной и иммунной системами, которые вызывают общий дизрегуляторный эффект в условиях исследуемой патологии. Учитывая противосудорожные эффекты веществ пептидной природы, возможно, что в реализацию саногенных антиэпилептических механизмов дополнительно вовлечена активация эндогенной пептидергической системы. Полученные результаты являются перспективными для понимания системных нейропатофизиологических механизмов хронической эпилептической активности и разработки на этой основе патогенетически обоснованных методов лечения хронических форм эпилепсии.

*Ключевые слова:* судорожный синдром, хроническая эпилептическая активность, патофизиологические механизмы, системный подход, патогенетическая терапия

## SUMMARY

**Vastyanov R. S. Pathophysiological mechanisms of the epileptic activity in case of chronic epilepsy.** – As a manuscript.

Thesis for a doctor scientific degree by speciality 14.03.04 – pathological physiology. - Odessa National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Odessa. - 2013.

The thesis is devoted to the chronic epileptic activity pathophysiologic mechanisms studying. The new data received concerning chronic seizure syndrome pathophysiologic mechanisms within the kindling, postkindling, status epilepticus, posttraumatic and pilocarpine-provoked seizures. Firstly kyotorphin, neokyotorphin, d-ser-2- neokyotorphin and delta-sleep inducing peptide antiepileptic effects are established in conditions of acute and picrotoxin-kindled seizures together with peptide anticonvulsive activity correlation with its anti-ischemic action evaluation.

The data obtained are pathophysiological background for experimental chronic seizure syndrome mechanisms of development studying taking into account peptide- and cytokines-induced mechanisms. Peptidergic mechanisms are estimated as pathogenetic in conditions of brain epileptization. Mutual neural and immune system interactions are identified which are responsible for general disregulatory effect formation in conditions investigated pathology. Original data showed the chronic epileptic activity systemic neuropathophysiological mechanisms and are the experimental background for chronic forms of epilepsy pathogenetic treatment methods performing out.

*Key words:* seizure syndrome, chronic epileptic activity, pathophysiologic mechanism, systemic approach, pathogenetic therapy

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЕС	- антиепілептична система
ВК	- вальпроєва кислота
ВМД	- вентральна мезенцефальна ділянка
ЕЕГ	- електроенцефалограма
ЕпА	- епілептична активність
ЕС	- епілептичний статус
ДСП	- дельта-сон індукуючий пептид
ІЛ-1	- інтерлейкін-1-бета
КТ	- кіоторфін
КП	- кортикальне представництво
МЕС	- мікроелектростимуляція
ПКТ	- пікротоксин
ПС	- патологічна система
ССР	- спонтанні судомні реакції
ФНП	- фактор некроза пухлини-альфа
ЦСР	- церебро-спинальна рідина

