

17. Bayles K. W. Bacterial Programmed Cell Death: Making Sense of a Paradox. *Nature reviews Microbiology*. 2014;12(1):63-69. doi:10. 1038/nrmi-cro3136.

18. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, De Laurenzi V. Die for the community: an overview of programmed cell death in bacteria. *Cell Death and Disease* 2015;

6(1): e1609. doi:10. 1038/cddis. 2014. 570.

19. Wen Y, Behiels E, Devreese B. Toxin-antitoxin systems: their role in persistence, biofilm formation and pathogenicity. *Pathog Dis* 2014; 70(3): 240-249. doi: 10.1111/2049-632X.12145.

20. Conlon B, Nakayasu E, Fleck L, et al. Killing persister cells and eradicat-

ing a biofilm infection by activating the ClpP protease. *Nature*. 2013; 503(7476): 365-370. doi:10. 1038/nature12790.

Надійшла до редакції 12.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 13.10.2017*

УДК 615.281:615.33-579.252.55

О. Д. Костов, А. М. Венгер, М. Д. Кагльак

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ АНТИБІОТИКІВ І ХІМІОПРЕПАРАТІВ

Розуміння молекулярних механізмів дії антибіотиків на мікробну клітину має вирішальне значення для ефективного лікування бактеріальних інфекцій, пошуку засобів подолання стійкості до препаратів та розробки нових антибіотиків. В огляді наводиться докладна інформація щодо первинних молекулярних мішеней різних класів антибіотиків, застосовуваних сьогодні в клініці, та деяких експериментальних речовин, що є вельми перспективними щодо клінічного застосування. Також розглянуті механізми загибелі мікробної клітини як активні керовані процеси, що розпочинаються з ураження антибіотиком первинної мішені та включають участь вільних кисневих радикалів, бактеріальних аутолізинів, систем холін-антихолін і токсин-антитоксин. В огляді продемонстрована наявність прогнатованої загибелі клітин у прокаріот, призначення цього феномена та наслідки для практичної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: антибіотики, механізми дії, механізми загибелі клітин, резистентність, вільні кисневі радикали, системи холін-антихолін та токсин-антитоксин.

UDC 615.281:615.33-579.252.55

O. D. Kostov, A. M. Venger, M. D. Kaglyak

MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF ANTIBACTERIAL ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS

Understanding of molecular mechanisms of action of antibiotics on microbial cell has crucial importance for effective treatment of bacterial infections, search for means of drug resistance removing and development of the new antibiotics. This review contains detailed information about primary molecular targets of different classes of antibiotics, currently used in practice and some most promising experimental drugs very close for clinical application. Information about mechanisms of bacterial cell death is presented as actively directed process starting after the damage of primary antibiotic target and involving free oxygen radicals, bacterial autolysins, cholin-anticholin and toxin-antitoxin systems. Presence of phenomenon of programmed cell death in prokaryotes is shown and its role and consequences for antibacterial therapy in medical practice are elucidated.

Key words: antibiotics, mechanism of action, mechanisms of cell death, resistance, free oxygen radicals, cholin-anticholin and toxin-antitoxin systems.

УДК 616.853-053.2-085.213

М. П. Первак

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ТИРОЗИНКІНАЗИ

Одеський медичний національний університет, Одеса, Україна

На хронічну епілепсію страждає від 1 до 4 % населення [4; 6]. Першочерговим в лікуванні хворих на епілепсію є призначення антиепілептичних препаратів, але незважаючи на наявність більше ніж 20 медикаментів, рекомендованих до застосування в клінічній практиці, третина хворих на епілепсію не демонструє позитивних терапевтичних наслідків, продовжує страждати на неконтрольовану епілепсію, тобто фармакологіч-

но резистентну форму захворювання [16]. Слід зазначити, що хворі на резистентну епілепсію далеко не в усіх випадках (близько 10,0 %) мають показання до застосування хірургічних засобів лікування, тобто при прогресуючій формі захворювання вони є умовно приреченими хворими.

Подальше удосконалення методів лікування епілепсії пов'язане із розширенням арсеналу фармакологічних засобів за рахунок препаратів, які впливають на ключові патогенетичні

ланки формування епілепсії, а також їх комбіноване застосування із нефармакологічними методами зниження збудливості епілептизованих нейронів — електричними подразненнями (ЕП) структур антиепілептичної системи мозку, застосуванням транскраніальних електричних та імпульсних магнітних подразнень, ЕП блукаючого нерва, використанням препаратів на тлі утримання пацієнтів на кетогенній дієті. Механізм дії сучасних протисудомних препаратів у переважній біль-

© М. П. Первак, 2017

шості сфокусовано передусім на зниженні нейрональної збудливості, що досягається шляхом як посилення гальмівних нейромедіаторних впливів, так і зменшення активності збуджувальних нейромедіаторів, а також зменшення активності йонних каналів.

1. Роль тирозинкінази в патогенезі епілептичного синдрому

Розробка більш ефективних методів лікування фармакологічно резистентної форми епілепсії, вочевидь, пов'язана з впливом на раніше невизначені, відмінні від відомих сьогодні патогенетичні ланки розвитку епілептогенного збудження. Одним із таких підходів є застосування фармакологічних препаратів, які зменшують активність тирозинкінази типу В, яке розглядається як новий стратегічний підхід до розробки ефективних методів лікування епілепсії [15; 20; 21; 23].

Встановлено критичну роль, яку відіграє підвищена активність тирозинкінази у формуванні амігдалярного електростимуляційного кіндлінгу — при внутрішньошлуночковому застосуванні антитіл до рецепторів тирозинкінази запобігалось виникнення кіндлінгових судом [9]. Дефіцит фін-тирозинкінази, який є необхідним для розвитку тривалої потенціації в гіпокампі, має своїм наслідком зниження здатності до розвитку кіндлінгових судом, тимчасом як підвищення її активності супроводжується прискоренням формування амігдалярного кіндлінгу у мишей [9]. Було встановлено, що фосфорилування 2В субодиниці N-метил-d-аспартат рецептора (NMDA), яке є відповідальним за подібне прискорене формування судомних ефектів кіндлінгу, відбувається за участі тропоміозин-кіназ типу В (TrkB), а не TrkC [9].

Один із найбільш селективних інгібіторів тирозинкінази рецепторів ендотеліального фак-

тора росту судин (VEGF) акситиніб, який здійснює високоселективне гальмування рецепторів — VEGFR-1, VEGFR-2 та VEGFR-3 [18], викликає протисудомний ефект на моделі пентилентетразолового кіндлінгу [2]. Акситиніб застосовується як антиангіогенний препарат при лікуванні раку нирки, а його ефективність за умов *in vitro* перевершує активність інгібіторів першого покоління, таких як сунітиніб і сорафеніб [18]. Зважаючи на можливу роль, яку відіграє неоангіогенез у формуванні хронічної епілептичної активності, роль VEGF у контролі збудливості мембрани [14], важливими є подальші дослідження протисудомної активності препаратів — інгібіторів тирозинкінази на моделі фармакологічного кіндлінгу з позицій визначення можливості запобігання формуванню нових судин за умов відтворення хронічної моделі епілепсії.

Слід зазначити, що виникнення протисудомної дії інгібіторів тирозинкінази потребує тривалого застосування препаратів [18]. Проте короткотермінових антиконвульсивних ефектів не слід виключати зі спектра впливів акситинібу. Так, для дії VEGF на нейрональну мембрану характерними є швидко виникаючі впливи [14], а прямий вплив VEGF на культуру гіпокампальних нейронів має своїм безпосереднім наслідком зменшення Na⁺ канал-залежної збудливості гіпокампальних нейронів, яке виникає за рахунок змін вольт-залежних характеристик йонного каналу [14].

Крім того, локальне підвищення VEGF викликає пригнічення струму I(K), спрямованого назовні клітини, яке спостерігалось на ізольованих гіпокампальних нейронах, виділених на 14-ту добу з моменту народження щура [25]. Лезтауртиніб (SEP-701), який також має здатність зменшувати активність TrkB, викликає протисудомні ефекти після однократного застосування на моделі каїнат-

провокованих судом [25]. Таким чином, інгібітори тирозинкінази здатні викликати «гострі» протисудомні ефекти, виразність яких залежить від функціонального зв'язку натрієвого каналу з Fun, а також від здатності інгібіторів тирозинкінази модулювати активність Na(V)1.2 каналів шляхом фосфорилування тирозину [31].

2. Сигнальна система рапаміцину ссавців у формуванні епілептичної активності

Останнім часом визначено наявність тирозинкіназної активності у сигнального акцепторного комплексу рапаміцину у ссавців (mTOR), порушення функції якого детерміноване як генетичне, так і набутого характеру, супроводжується підвищенням збудливості нейрональних структур головного мозку та виникненням епілептиформної активності.

mTOR є значним за розміром багатодоменим білком; домен, що відповідає за каталітичну функцію, нагадує такий, який є у ліпідних кіназ, таких як фосфоінозитид-3-кінази (PI 3-кіназа), але mTOR має властивості протеїн-кінази, що стимулює анаболічні процеси [17; 25; 29]. Як спочатку було встановлено, активність mTOR здійснюється шляхом фосфорилування залишків серину та треоніну у значної кількості субстратів, велика частина з яких бере участь в анаболічних процесах.

Зв'язуючись з кількома молекулами всередині клітини, mTOR формує два різних комплекси, які мають відповідну назву — mTOR комплекс 1 і 2 (mTORC1/2 [17]). Вказані комплекси відрізняються за своєю специфічністю та регуляторними ефектами. Так, mTORC1 активується амінокислотами, а також гормонами та факторами росту. Цей комплекс містить протеїн, який виконує пермісивну функцію щодо фосфорилування субстрату — такого, як рибосомальна

протеїн S6 кіназа (S6Ks), і цей ефект блокується під впливом рапаміцину. mTORC2 містить інший пермісивний протеїн і здатний фосфорилювати певний перелік субстратів. До цього переліку входять регуляторні (так звані гідрофобні) ділянки сімейства протеїнкіназ, які включають Akt-протеїнкіназу В (PKB). Рапаміцин не викликає прямого гальмування функції mTORC2, але здатний її змінювати при тривалому застосуванні [30]. Механізми регуляції активності mTORC2 залишаються мало з'ясованими.

Активність mTOR є важливою в регуляції клітинного метаболізму, росту, розвитку структури клітини, проліферації, а також загибелі через механізми апоптозу та аутофагії [17; 29]. Серед окремих функцій, які детерміновані станом mTOR, визначено такі, як синаптична пластичність і навчання [11; 12], нейрогенез, а також морфологічні особливості дендритів й аксонів нейронів [22]. mTOR є складовою двох сигнальних систем — mTORC1 та mTORC2. При цьому посилення функції mTORC1 викликається активацією PI3K/Akt, що спостерігається при виникненні анаболічних станів, тимчасом як за умов катаболічних станів — за рахунок гальмування LKB1/AMPK [30]. Функціональний вплив mTORC1 забезпечує стимуляцію росту та проліферацію клітини шляхом активації синтезу протеїнів і є чутливим до гальмування, яке викликає рапаміцин [19].

Слід зазначити, що mTORC2 регулює життєздатність, метаболізм і структуру клітини, у тому числі модулює актин цитоскелету, розмір соми клітини, ріст дендритів та їх розташування, які не є чутливими до впливу рапаміцину [30]. Зважаючи на подібний широкий спектр ефектів mTOR, епілепсія, яка викликає глибокі порушення практично всіх фундаментальних аспектів діяльності нервової системи, також має

патогенетичні механізми, детерміновані mTOR [22].

Як експериментальні, так і клінічні результати досліджень свідчать про значну роль сигнальної системи mTOR у виникненні та розвитку генетично зумовлених, а також набутих форм епілепсії [19; 28]. Надмірна активація mTOR виникає в результаті втрати функції генів, які кодуєть комплекс білків, характерних для туберозного склерозу (TSC) 1 та 2, і які є пов'язаними з розвитком морфологічних порушень кори мозку та виникненням епілепсії. Причому гіперактивація mTOR зумовлює формування епілептогенних ефектів різного типу, в тому числі при туберозному склерозі, фокальній кортикальній дисплазії, гемімегаленцефалії, а також при формуванні гангліом. Таким чином, гіперактивність mTOR має своїм наслідком утворення диспластичних нейронів, порушення морфології кори головного мозку, а також астрогліоз.

Пентилентетразол (ПТЗ)-викликані кіндлінгові судоми супроводжуються швидким, але короткочасним збільшенням активності mTOR, яка триває кілька годин, а також наступним періодом зростання активності, яке реєструвалось на більшому проміжку часу — від кількох діб до кількох тижнів [30].

У свою чергу, інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, конкурентні блокатори АТФ) здійснюють виразні протисудомні впливи на генетично зумовлених моделях експериментальної епілепсії (наприклад моделі туберозного склерозу у мишей), а також на моделі спадкової абсансної епілепсії WAG/Rij у щурів. Крім того, подібна ефективність інгібіторів спостерігається також на моделях набутих форм експериментального епілептичного синдрому — кайнат-, пілокарпін-викликаних епілептиформних проявах епілептичного статусу. Важливо, що в клінічній практиці у пацієнтів з туберозним склерозом,

кортикальною дисплазією інгібітори mTOR також викликають виразні протисудомні ефекти. Таким чином, сьогодні mTOR є як важливою складовою ланкою патогенезу епілепсії, так і мішенню впливу протиепілептичних засобів [30].

Зважаючи на наведену роль тирозинкіназ у формуванні хронічної епілепсії, необхідно наголосити, що рапаміцин ефективно впливає на фосфорилювання рецепторів інсуліну (InsR), а також інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-IR), які є ліганд-залежними тирозинкіназами [27]. Подібний ефект, який свідчить про тирозинкіназну активність mTOR, пояснюється його численними функціональними зв'язками. Так, наприклад, Akt відіграє ключову сигнальну роль у розвитку інсулін-індукованих внутрішньоклітинних процесів, наприклад, у транспорті глюкози. При цьому Akt непрямо активує mTORC1. У свою чергу, mTORC1 регулює ключові анаболічні процеси, в тому числі синтез білків, ліпідів, а також рибосом. З другого боку, mTORC1 гальмує інсулін-викликані сигнали опосередковано через S6Ks. При цьому відбувається фосфорилювання субстрату 1 та 2 інсулінових рецепторів (IRS1/2), які є ключовою зв'язувальною ланкою між інсуліном, відповідними рецепторами та внутрішньоклітинним сигнальним каскадом, який включає в тому числі Akt [27].

Рапаміцин викликає зростання фосфорилювання InsR та IGF-IR в ключових ділянках аутофосфорилювання, що викликає зростання тирозинкіназної активності цих рецепторів [31]. Рапаміцин-індуковане фосфорилювання InsR та IGF-IR усувається при генетичному дефекті — видаленні mTOR або пермісивного протеїну, а також під впливом гальмування mTOR-кіназної активності, викликаного специфічними антагоністами. Подібні факти свідчать про ключову роль mTORC2, який вочевидь зв'яза-

ний із вказаними рецепторами, і через IRS1/2 прямо або опосередковано — шляхом фосфорилювання тирозинових залишків InsR та IGF-IR викликає аутокаталіз фосфорилювання рецепторів також за залишкми тирозину.

Таким чином, наведені дані, які вказують на важливу роль mTOR, визначену при судомних синдромах, свідчать про актуальність подальшого вивчення з позицій розробки патогенетично-виправданих методів лікування епілепсії, пов'язаних з механізмами гальмування тирозинкіназної активності [21].

3. Тирозинкіназа-залежні механізми реалізації ефектів активації структур антиепілептичної системи мозку

Одним із важливих напрямів дослідження патогенезу експериментального епілептичного синдрому, обґрунтування комплексних методів припинення епілептичної активності є вивчення особливостей діяльності утворень антиепілептичної системи (АЕС) мозку за умов модуляції активності тирозинкінази [1; 3; 7; 8]. Ця система мозку являє собою низку нейрональних структур, які пов'язані між собою виконанням спільної функції — пригнічення епілептогенного збудження. Подібна роль може бути реалізована на основі трансинаптичної активації відповідних структур, яка на рівні системних взаємовідношень викликає потенційоване трансинаптичне пригнічення епілептогенезу. Крім того, подібні протиепілептичні ефекти можуть бути реалізовані завдяки нейромодляторним впливам — викидам агоністів опіоїдних, канабіноїдних рецепторів, рецепторів галаніну та ін., у тому числі модуляції тирозинкіназної сигнальної системи [2; 5; 26; 32].

Так, у роботах [23; 24] встановлено, що ритмічні транскраніальні магнітні стимуляції (ТМС) низької частоти, які од-

ним із наслідків мають пригнічення судомної активності, також забезпечують підвищення процесії нейротропного фактора мозку (BDNF), який викликає активацію тирозинкінази В у префронтальній корі мозку. Тривалі ТМС супроводжуються підвищенням продукції, крім BDNF, також холецистокініну, але не змінюють вміст мРНК NPY пептиду [24].

Крім ТМС, інші методи подразнення є також ефективними. Так, у роботі Podda M. V. et al. [10] здійснювали вплив анодом постійного струму (транскраніальне пряме подразнення постійним струмом — ТПС) протягом 20 хв у мишей. Автори спостерігали посилення гіпокампальної тривалої потенціалізації, покращання процесів навчання та пам'яті протягом одного тижня після ТПС. Подібний ефект розвивався паралельно зі зростанням ацетилювання промотора BDNF, підвищенням експресії екзонів I та IX BDNF, а також збільшення вмісту BDNF у тканині гіпокампа. Крім того, у мишей з ТПС визначалося збільшення фосфорилювання транскрипційного фактора CREB (цАМФ — response element-binding protein), а також зв'язування pCREB з промотором I BDNF.

Водночас гальмування ацетилювання, так само як і блокування активності тирозинкінази, усувало ефекти ТПС як на молекулярному, так і на електрофізіологічному й поведінковому рівнях. Отримані результати дозволили авторам дійти висновку, що ТПС-викликане підвищення ефективності навчання та пам'яті реалізується на рівні ремоделювання хроматину — BDNF послідовності, що викликає зростання експресії цього гена і забезпечує виникнення тривалих нейропластичних змін.

У дослідженні Furmaga H. et al. [15] встановлено, що ЕП блукаючого нерва викликає посилення активності тирозинкінази В у гіпокампі щурів. Про-

дукція BDNF збільшувалась у тканині гіпокампа під впливом ЕП мигдалика у щурів [9]. Розвиток тривалої потенціалізації, викликані тета-стимуляцією в нейронах гіпокампа, супроводжується виразним і тривалим посиленням активності тирозинкінази, причому нейрональна депресія, яку викликали низькочастотним подразненням, не супроводжувалась змінами активності ензиму [20].

Розглядаючи механізми подібних ефектів, слід зазначити, що подразнення електричним струмом на рівні судинної стінки супроводжується підвищенням продукції факторів росту судин ендотеліальними клітинами (VEGF) [14]. Пряме ЕП клітин Мюллера супроводжується підвищенням продукції BDNF, що може пояснювати ефективність подібних процедур при дегенеративних змінах сітківки [13].

З другого боку, на рівні тканинної організації антиепілептичних структур мозку їх ЕП супроводжується розвитком ефектів пригнічення епілептичної активності. Слід також зазначити, що згідно з результатами [20], як ТМС, так і електроконвульсивний шок не викликають зміни вмісту BDNF у сироватці крові пацієнтів, які страждають на резистивну до лікування форму депресії. Подібні результати свідчать про необхідність визначення умов відтворення впливів штучної активації структур мозку на систему BDNF.

До останнього часу дослідження тирозинкіназа-залежних механізмів розвитку епілептичного синдрому здійснювалось на моделі електростимуляційного кіндлінгу і не проводилось вивчення особливостей хронічної епілептичної активності, викликані хімічним кіндлінгом.

Втім, для хімічного, а саме ПТЗ-індукованого кіндлінгу, крім зазначених переваг, притаманних електростимуляційній моделі, додаткові переваги зво-

дяться до спрощення самої експериментальної процедури моделювання, тому що немає потреби, наприклад, імплантувати стимуляційні електроди. Також перевагою є спрощення відтворюваності моделі в різних лабораторіях, низька летальність тварин у процесі моделювання судом [26]. При цьому варто зазначити, що ПТЗ-індукований кіндлінг, як і електростимуляційний кіндлінг, дозволяє моделювати парціальну форму епілепсії [26].

Виходячи з наведених результатів, важливими є подальші дослідження патогенезу гострого та хронічного епілептичного синдрому на тлі модуляції активності тирозинкінази та за умов активації утворень анти-епілептичної системи мозку.

Ключові слова: тирозинкіназа, рапаміцин, сигнальна система mTOR, протиепілептична система мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антиэпилептическая система* / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский [и др.] // *Успехи физиологических наук*. – 1992. – Т. 23, № 3. – С. 38–59.
2. *Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома* / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 350 с.
3. *Годлевский Л. С.* Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. – Одесса : Нетун Технология, 2006. – 183 с.
4. *Дзяк Л. А.* Эпилепсия / Л. А. Дзяк, Л. Р. Зенков, А. Г. Кириченко. – К. : Книга-плюс, 2001. – 168 с.
5. *Зозуля Ю. А.* Роль оксиду азота в эпилептогенезе (огляд літератури) / Ю. А. Зозуля, О. А. Лапоногов, Л. Н. Сенько // *Журнал АМН України*. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 201–215.
6. *Тодорів І. В.* Лімбічна епілепсія — клініка, патогенез, лікування / І. В. Тодорів, М. І. Пітик. – Івано-Франківськ : Місто НВ, 2007. – 163 с.
7. *Шандра А. А.* Патологические механизмы развития спонтанной судорожной активности / А. А. Шандра, Н. В. Копьёва // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. – 2008. – № 2 (14). – С. 7–17.
8. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.
9. *Amygdala electrical stimulation inducing spatial memory recovery produces an increase of hippocampal BDNF and ARC gene expression* / D. Marceron-Martinez, W. Almaguer-Melian, E. Alberti-Amador [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2016. – Vol. 124. – P. 254–261.
10. *Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of BDNF expression* / M. V. Podda, S. Cocco, A. Mastrodonato [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. № : 22180; doi:10.1038/srep22180
11. *A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus* / S. J. Tang, G. Reis, H. Kang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 467–472.
12. *Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway* / J. Jaworski, S. Spangler, D. P. Seeburg [et al.] // *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 11300–11312.
13. *Direct effect of electrical stimulation on induction of brain-derived neurotrophic factor from cultured retinal Müller cells* / T. Sato, T. Fujikado, T. S. Lee, Y. Tano // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2008. – Vol. 49. – P. 4641–4646.
14. *Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors* / M. Zhao, H. Bai, E. Wang [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117, pt. 3. – P. 397–405.
15. *Furmaga H.* Vagal nerve stimulation rapidly activates Brain-Derived Neurotrophic Factor receptor TrkB in rat brain / H. Furmaga, F. R. Carreno, A. Frazer // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (5). – P. e34844.
16. *Kwan P.* Refractory epilepsy: mechanisms and solutions / P. Kwan, M. J. Brodie // *Expert Rev. Neurother.* – 2006. – Vol. 6. – P. 397–406.
17. *Laplante M.* mTOR signaling in growth control and disease / M. Laplante, D. M. Sabatini // *Cell*. – 2012. – Vol. 149. – P. 274–293.
18. *Meyers K. A.* DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy / K. A. Meyers, I. E. Scheffer // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 591–600.
19. *mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis* / R. Citaro, A. Leo, A. Constanti [et al.] // *Pharm. Reserach*. – 2016. – Vol. 107. – P. 333–343.
20. *Neuronal activity alters BDNF-TrkB signaling kinetics and downstream functions* / W. Guo, Y. Ji, S. Wang [et al.] // *J. of Cell Science*. – 2014. – Vol. 127. – P. 2249–2260.
21. *Ostendorf A. P.* mTOR Inhibition in Epilepsy: Rationale and Clinical Perspectives / A. P. Ostendorf, M. Wong // *CNS Drugs*. – 2015. – Vol. 29, N 2. – P. 91–99.
22. *Regulation of dendritic morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK signaling pathways* / V. Kumar, M. X. Zhang, M. W. Swank [et al.] // *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 11288–11299.
23. *Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte* / H. Y. Wang, D. Crupi, J. J. Liu [et al.] // *J. of Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, N 30. – P. 11044–11054.
24. *Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke* / M. Niimi, K. Hashimoto, W. Kakuda [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0152241.
25. *Saxton R. A.* mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease / R. A. Saxton, D. M. Sabatini // *Cell*. – 2017. – Vol. 168, N 6. – P. 960–976.
26. *Shandra A. A.* Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // *Kindling 6* / ed by M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Spinger, 2005. – P. 49–59.
27. *Targeted Inhibition of Rictor/mTORC2 in cancer treatment: a new era after rapamycin* / Z. Zou, J. Chen, J. Yang, X. Bai // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2016. – Vol. 16, N 4. – P. 288–304.
28. *Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development* / E. Russo, R. Citaro, A. Constanti [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Reviews*. – 2016. – Vol. 71. – P. 388–408.
29. *Weber J. D.* Deconvoluting mTOR biology / J. D. Weber, D. H. Gutmann // *Cell Cycle Georget. Tex.* – 2012. – Vol. 11. – P. 236–248.
30. *Wong M.* A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials / M. Wong // *Expert. Rev. Neurother.* – 2013. – Vol. 13. – P. 657–669.
31. *Yin Y.* mTORC2 promotes type I insulin-like growth factor receptor and insulin receptor activation through the tyrosine kinase activity of mTOR / Y. Yin, H. Hua, M. Li // *Cell Res.* – 2016. – Vol. 1. – P. 46–65.
32. *Zaporozhan V. N.* The influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency upon experimental focal epileptic syndrome / V. N. Zaporozhan, L. S. Godlevsky, S. L. Tsevelev // *Clinical Journal of Modern Medicine*. – 2012. – Vol. 21, N 27. – P. 3331–3334.

Надійшла до редакції 13.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 20.10.2017

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ТИРОЗИНКІНАЗИ

В огляді літератури висвітлено сучасні підходи до визначення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку хронічного епілептичного синдрому, викликаного методом кіндлінгу. Так, зокрема, визначено ключову роль активності тирозинкінази у формуванні епілептиформних проявів. Відповідне застосування інгібіторів активності тирозинкінази, а також активності сигнальної системи — мішені дії рапаміцину у ссавців (mTOR) є сучасним перспективним напрямом розробки протиепілептичних препаратів. Залишаються мало вивченими питання ефективності штучної стимуляції структур мозку на тлі пригнічення тирозинкіназної активності та сигнальної системи mTOR, які є важливими щодо підвищення ефективності комплексних методів лікування епілепсії.

Ключові слова: тирозинкіназа, рапаміцин, сигнальна система mTOR, протиепілептична система мозку.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF EPILEPTIC SYNDROME DEVELOPMENT UNDER CONDITIONS OF TYROSINE-KINASE ACTIVITY MODULATION

New approaches to the investigations of pathogenetic mechanisms of chronic epileptic syndrome, which was induced through kindling method, were in scope of the present review. Thus, the key role is played by tyrosine kinase activity in the process of epileptiform manifestations has been stressed. The corresponded usage of inhibitors of tyrosine-kinase as well as inhibitors of signal system induced with target of rapamicine in mammals (mTOR) represented by itself contemporary and promising approach for the new antiepileptic drugs development. Such investigations are promising with regard to the development of new and more effective complex methods of epilepsy treatment.

Key words: tyrosine-kinase, rapamicin, mTOR signal system, antiepileptic brain system.

УДК 616.62-008.61-07-08

Г. О. Сон

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет

В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), а згідно з даними ВООЗ, у 2010 р. вже понад 240 млн людей хворіють на цю недугу. При ЦД підвищується ризик розвитку катаракти і глаукоми, проте найбільшу загрозу для зору становить ураження сітківки ока, яке спостерігається у 80 % хворих на діабет людей із тривалістю захворювання понад 10 років. Діабетична ретинопатія (ДР) діагностується у хворих на ЦД у 50–90 % випадків, характеризується тяжким прогресуючим перебігом і може призводити до сліпоти [1; 4; 13]. Приблизно у 5 % випадків ознаки ретинопатії виявляються до моменту встановлення діагнозу ЦД, а через 10 років від початку захворювання патологічні зміни очного дна відзначаються у 40–50 %

пацієнтів. При 20-річній тривалості діабету прояви ДР виявляються вже у 90 % пацієнтів. Показано, що вчасне виявлення погіршення зору за умов діабету і лікування цього ускладнення запобігає сліпоті у 90 % хворих на ДР [2; 8].

1. Корекція перекисних процесів у компенсації проявів діабетичної ретинопатії

Серед механізмів патогенезу ДР провідну роль відіграє посилення перекисних процесів у тканині сітківки, які тісно пов'язані з іншими відомими порушеннями, такими як зростання активності альдозоредуктази (із подальшою акумуляцією метаболічних продуктів поліолового шляху — фруктози та сорбітолу), інтенсифікацією неферментативного глікозилювання, активацією протеїнкінази С [1; 11; 13; 14; 37]. Вторинними є порушення стінки капілярів,

пов'язані зі втратою перичитів та розвитком аневризм, а також формуванням крихких нових капілярів [20; 23; 27; 31].

Визнаним ангиогенним фактором за цих умов є ендотеліальний судинний фактор росту (vascular Endothelial Growth Factor — VEGF). Значна кількість експериментальних робіт підтверджують тісний зв'язок VEGF з розвитком неоваскуляризації сітківки [9; 11; 17; 32]. Блокатори VEGF пригнічують прояви ДР [9; 18]. Однак внутрішньочне застосування антагоністів VEGF пов'язане зі значними ризиками виникнення ускладнень, що потребує додаткових застережливих заходів.

Зважаючи на роль перекисних механізмів у формуванні ДР, у припиненні проявів ДР важливу роль відіграє використання антиоксидантних препаратів [1; 7; 9; 10; 12; 13; 26; 32–34]. Антиоксидантна терапія