

*А. Є. Дубенко, Т. М. Муратова, Ю. А. Бабкіна, Г. І. Селюков*

**ЦИТОКИНОВА РЕГУЛЯЦІЯ НЕЙРОІМУННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ХВОРИХ НА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНУ ЕПІЛЕПСІЮ В РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ**

*А. Е. Дубенко, Т. Н. Муратова, Ю. А. Бабкина, Г. И. Селюков*

**Цитокиновая регуляция нейроиммунного взаимодействия у больных фармакорезистентной эпилепсией в реализации противозипилептического действия транскраниальной магнитной стимуляции**

*A. Ye. Dubenko, T. M. Muratova, Yu. A. Babkina, H. I. Seliukov*

**Cytokine regulation of neuroimmune interaction in patients with pharmacoresistant epilepsy in implementation of antiepileptic action of transcranial magnetic stimulation**

Метою дослідження було оцінення особливостей цитокинової регуляції у хворих на фармакорезистентну епілепсію в реалізації протиепілептичної дії транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) мозку. Досліджено динаміку зміни показників цитокинового профілю залежно від типу епілептичних нападів та застосованої терапії. Показано, що для хворих на фармакорезистентну епілепсію є притаманним збільшення вмісту прозапальних цитокинів IL-6, TNF-α, IL-1β. Під впливом терапії ТМС вміст прозапальних цитокинів вірогідно знижувався, максимальне зниження спостерігалось у пацієнтів через 6 місяців після початку терапії. Найбільш вираженою ця динаміка була у пацієнтів, які отримували повторні курси ТМС. Через 12 місяців позитивний ефект ТМС вичерпувався, що зумовлює необхідність застосування повторного динамічного лікування хворих на фармакорезистентну епілепсію із застосуванням курсів ТМС.

**Ключові слова:** фармакорезистентна епілепсія, цитокини, нейроімунологія, лікування, транскраніальна магнітна стимуляція

Целью исследования была оценка особенностей цитокиновой регуляции у больных фармакорезистентной эпилепсией в реализации противозипилептического действия транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) мозга. Исследована динамика изменения показателей цитокинового профиля в зависимости от типа эпилептических приступов и применяемой терапии. Показано, что для больных фармакорезистентной эпилепсией присущ рост содержания провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α, IL-1β. Под влиянием терапии ТМС содержание провоспалительных цитокинов достоверно снижалось, максимальное снижение наблюдалось у пациентов через 6 месяцев после начала терапии. Наиболее выраженной эта динамика была у пациентов, получавших повторные курсы ТМС. Через 12 месяцев положительный эффект ТМС исчерпывался, что обуславливает необходимость применения повторного динамического лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией с применением курсов ТМС.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, цитокины, нейроиммунология, лечение, транскраниальная магнитная стимуляция

The aim of the study was to evaluate the features of cytokine regulation in patients with pharmacoresistant epilepsy in the implementation of antiepileptic action of transcranial magnetic stimulation (TMS). The dynamics of changes in the parameters of the cytokine profile is studied, depending on the type of epileptic seizures and the applied therapy. It has been shown that for patients with pharmacoresistant epilepsy there is an increase in the content of proinflammatory cytokines IL-6, TNF-α, IL-1β. Under the influence of TMS therapy, the content of proinflammatory cytokines was significantly lower, with a maximum reduction in patients 6 months after initiation of therapy. The most pronounced dynamics was in patients who received TMS repeated courses. After 12 months, the positive effect of TMS was exhausted, which necessitates the use of repeated dynamic treatment of patients with pharmacokinetic resistance to epilepsy with the use of TMS courses.

**Key words:** pharmaco-resistant epilepsy, cytokines, neuroimmunology, treatment, transcranial magnetic stimulation

Майже 70 % випадків використання антиепілептичних препаратів (АЕП) у монотерапії або комбінації веде до результативного лікування епілепсії. Однак близько третини пацієнтів залишаються фармакорезистентними [1, 2]. Резистентність до медикаментозного лікування епілепсії ставить завдання доцільного використання фізичних чинників, зокрема транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС). ТМС — це метод нейростимуляції і нейромодуляції, заснований на електромагнітній індукції електричного поля в заданій ділянці головного мозку [3]. Незважаючи на великий терапевтичний потенціал, застосування ТМС у лікуванні епілепсії потребує подальших досліджень — як експериментальних, так і клінічних.

Хворим на фармакорезистентну епілепсію до вже отриманого лікування додавали леветирацетам у дозах 1000—2500 мг на добу. Хворих, у яких через 3 місяці не відбувалося зниження частоти нападів хоча б на 50 %, долучали до подальшого дослідження. Також до дослідження долучали хворих без контролю нападів, які вже отримували леветирацетам. Таким способом було відібрано 150 хворих на епілепсію. Для порівняння стану

хворих на фармакорезистентну епілепсію на початковому етапі були залучені хворі на епілепсію з контролем нападів та група здорових людей (для контрольної оцінки ЕЕГ за методом лінійної кореляції, імунологічних та біохімічних обстежень).

Перше оцінювання стану хворих було проведене не раніш 3 місяців з моменту початку прийому леветирацетаму.

На першому етапі хворі були поділені на 3 групи:

1. Хворі з генералізованими фармакорезистентними епілепсіями — 45 осіб.
2. Хворі з парціальними епілепсіями та синдромами — 105 осіб.
3. Хворі на парціальні епілепсії з контролем нападів — 35 осіб.

Для проведення ТМС хворим у сидячому положенні у відстані 5—7 см над потилицею розташовували зонд, який нерухомо фіксували. Вплив магнітного поля тривав 10 секунд, з індукцією імпульсу в 2,0 Тл та частотою генерування біфазних імпульсів 5 Гц. Стимуляції проводили щодобово протягом 20 днів з перервою на 5 днів після перших 10 днів.

На етапі лікування всім хворим додатково призначали нікотінамід (у дозі для дорослих 0,02 г на добу

у два прийоми, для дітей до 18 років у дозі 0,01 г на добу двічі протягом 20 днів): хворим, яким планувалося проведення ТМС, за 2 дні перед початком базового курсу ТМС, у групі, яка не отримувала ТМС, — одним курсом протягом 20 днів.

На цьому етапі хворих поділили на групи:

група А (15 хворих з генералізованими фармакорезистентними епілепсіями, 35 хворих з парціальними фармакорезистентними епілепсіями);

група Б (15 хворих з генералізованими фармакорезистентними епілепсіями, 35 хворих з парціальними фармакорезистентними епілепсіями);

група В (15 хворих з генералізованими фармакорезистентними епілепсіями, 35 хворих з парціальними фармакорезистентними епілепсіями).

Пацієнти груп А та Б отримували базовий курс ТМС, групи В — не отримували ТМС. Курс ТМС складався з 20 сеансів — двічі по 10 щоденних сеансів з перервою на 5 днів. Наступні оцінення стану хворих проводили через 1 місяць від початку курсу ТМС, через 3 місяці, через 6 та через 12. Через 6 місяців від початку

проведення базового курсу ТМС 35 хворим з групи Б, у яких з'явилася негативна трансформація нападів або збільшилася кількість нападів на 25 % на місяць від даних 3 місяця від початку ТМС, було проведено додатковий курс ТМС. Дані цих хворих оцінювали через 3, 6 та 12 місяців від початку додаткового курсу ТМС, та порівнювали з даними інших груп на аналогічних строках від базового курсу ТМС.

Усі хворі дали інформовану згоду на участь в дослідженні, також у випадках неповнолітніх хворих таку згоду давали обидва батьки. До груп порівняння було долучено 35 хворих на епілепсію з контролем нападів (відсутність протягом року), подібних за віком та тривалістю захворювання. Показники порівнювали з показниками 30 практично здорових людей.

Усім хворим було проведено оцінювання стану імунної системи, а саме вмісту цитокінів прозапальних IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , плейотропного IL-6 та протизапального IL-10. У хворих з неконтрольованими нападами виявлено високий рівень указаних цитокінів: в 1 та 2 групах. В 3 групі показники були суттєво меншими (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст цитокінів у хворих трьох груп порівняно з групою контролю

Група	IL-1 $\beta$ , нг/л	IL-6, нг/л	IL-10, нг/л	TNF- $\alpha$ , нг/л
1	81,14 $\pm$ 14,86	138,10 $\pm$ 21,43	738,84 $\pm$ 105,68	92,94 $\pm$ 21,76
2	85,14 $\pm$ 14,29	134,76 $\pm$ 27,14	622,16 $\pm$ 119,19	105,29 $\pm$ 21,96
3	65,14 $\pm$ 5,71	106,19 $\pm$ 34,76	372,16 $\pm$ 52,97	71,76 $\pm$ 10,39
Контрольна група	48,2 $\pm$ 4,9	94,15 $\pm$ 46,58	339,20 $\pm$ 122,45	67,89 $\pm$ 10,25

Під час аналізу стану регулюючої імунної відповіді, яка здійснюється цитокінами, у хворих на фармакорезистентну епілепсію були виявлені істотні зміни цієї імунної регуляторної ланки. При цьому треба наголосити, що саме клінічний перебіг епілепсії значно більшою мірою впливає на стан цієї ланки імунної відповіді, ніж форма епілепсії. Зокрема, у хворих з контролем нападів визначалося вкрай незначне і не вірогідне підвищення вмісту IL-6 і TNF- $\alpha$  порівняно з контрольною групою. При цьому у хворих з парціальними випадками і у пацієнтів з генералізованими формами епілепсії визначалося значне збільшення вмісту цих цитокінів.

Вміст IL-6 був більшим вірогідно як порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), так і порівняно з групою пацієнтів, у яких спостерігався контроль нападів ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з генералізованими епілепсіями і у пацієнтів з фокальними фармакорезистентними епілепсіями підвищення вмісту цього цитокіну було практично однаковим.

Вміст TNF- $\alpha$  так само істотно збільшувався у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  відповідно для 1 та 2 груп порівняно з групою 3). При цьому у пацієнтів з фармакорезистентною парціальною епілепсією його вміст був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ).

Вміст IL-1 $\beta$  підвищувався в усіх хворих на епілепсію як при компенсації захворювання, так і при фармакорезистентності. При цьому треба наголосити, що у пацієнтів з фармакорезистентністю вміст IL-1 був вірогідно вищим як у хворих з парціальними випадками, так і у пацієнтів з генералізованими випадками ( $p < 0,05$  для обох груп). Вміст IL-1 $\beta$  в цих двох групах практично не різнився.

Вміст IL-10 у пацієнтів з контролем нападів був трохи вищим ніж у контрольній групі, але ці різниці були

не вірогідними, у пацієнтів з фармакорезистентністю вміст IL-10 підвищувався вірогідно як при парціальних, так і при генералізованих нападах:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,02$  порівняно з контрольною групою для кожної з цих груп хворих відповідно. При цьому звертало на себе увагу більш істотне підвищення вмісту IL-10 у пацієнтів з генералізованими випадками і фармакорезистентністю порівняно з групою пацієнтів з парціальними резистентними випадками (різниця мала характер статистичної тенденції —  $0,05 < p < 0,1$ ).

Отже, при епілепсії суттєво стимулюється секреція цитокінів «першого покоління» IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , особливо у пацієнтів з фармакорезистентними формами епілепсії. У пацієнтів з контролем нападів вміст цих цитокінів істотно нижчий ніж при фармакорезистентній епілепсії (для більшості показників вірогідно нижчий). Це відбувається на тлі активації секреції протизапального IL-10, яка так само характерна для хворих з фармакорезистентністю. Мабуть, такі зміни вмісту цитокінів пов'язані з патофізіологічними реакціями організму, модуляцією системних механізмів захисту у пацієнтів з контролем нападів і розбалансованістю узгодженості дій імунної та нервової систем у відповідь на тривалий неконтрольований епілептогенез. Рівні цитокінів в сироватці відображають поточний стан роботи імунної системи. Виявлений у досліджуваних пацієнтів модульований синтез цитокінів відображає потенційну здатність відповіді на потужний аутогенний стимул, яким є епілептичні випадки, що не припиняються, з одного боку, а з іншого — проявом активності можливих запальних і аутоімунних процесів.

Оскільки цитокінові нейроімунні реакції і забезпечують узгоджену роботу нервової та імунної систем, а їх баланс регулює процес регенерації нейронів, можна

говорити, що при фармакорезистентності епілепсії розвивається дисбаланс в роботі цитокинової ланки гуморального імунітету, але зберігається баланс запальної відповіді з протизапальними реакціями, особливо у пацієнтів з генералізованими формами епілепсій.

Порушення нейроімунного гомеостазу має важливе патогенетичне значення в процесі епілептизації головного мозку [4, 5], тому наявність виявленого дисбалансу обмінних цитокінів у хворих з резистентними епілепсіями

свідчить про активацію деструктивних процесів в ЦНС, причому, мабуть, не тільки на рівні нейронів, а й на рівні нейроглії. Вищеописані зміни можуть свідчити про значне порушення нейроімунних взаємодій і зниження адаптаційно-компенсаторних механізмів у цієї категорії пацієнтів.

Усім хворим було проведено динамічне оцінювання стану імунної системи, а саме — цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка вмісту цитокінів після лікування ТМС

Період	Група	IL-1 $\beta$ , нг/л	IL-6, нг/л	IL-10, нг/л	TNF- $\alpha$ , нг/л
До ТМС	А	83,86 $\pm$ 14,90	136,45 $\pm$ 30,64	674,38 $\pm$ 83,92	99,94 $\pm$ 21,81
	Б	82,42 $\pm$ 13,76	137,76 $\pm$ 29,51	681,57 $\pm$ 90,11	101,30 $\pm$ 21,27
	В	84,76 $\pm$ 13,55	136,53 $\pm$ 32,56	678,77 $\pm$ 82,19	101,72 $\pm$ 20,48
1 місяць	А	82,19 $\pm$ 16,76	134,78 $\pm$ 30,64	650,74 $\pm$ 91,36	91,47 $\pm$ 21,81
	Б	82,04 $\pm$ 14,05	135,13 $\pm$ 30,21	654,66 $\pm$ 91,79	96,52 $\pm$ 21,69
	В	85,06 $\pm$ 11,44	137,57 $\pm$ 29,96	667,72 $\pm$ 74,99	100,52 $\pm$ 19,67
3 місяці	А	74,26 $\pm$ 12,51	135,45 $\pm$ 30,64	604,83 $\pm$ 71,32	82,91 $\pm$ 19,68
	Б	78,70 $\pm$ 12,32	136,76 $\pm$ 29,51	600,01 $\pm$ 85,47	82,62 $\pm$ 20,12
	Б додатково ТМС	72,67 $\pm$ 13,05	130,00 $\pm$ 27,42	592,73 $\pm$ 78,96	75,06 $\pm$ 18,56
	В	83,96 $\pm$ 15,45	140,28 $\pm$ 23,86	683,50 $\pm$ 75,78	102,272 $\pm$ 18,32
6 місяців	А	69,72 $\pm$ 17,53	120,79 $\pm$ 28,83	520,59 $\pm$ 83,92	75,37 $\pm$ 24,14
	Б	68,90 $\pm$ 16,85	121,72 $\pm$ 29,41	506,33 $\pm$ 86,34	77,82 $\pm$ 23,65
	Б додатково ТМС	63,58 $\pm$ 15,89	109,13 $\pm$ 17,68	477,09 $\pm$ 90,12	74,43 $\pm$ 26,17
	В	83,77 $\pm$ 12,52	133,23 $\pm$ 29,42	656,07 $\pm$ 67,16	99,72 $\pm$ 18,34
12 місяців	А	79,01 $\pm$ 12,75	136,39 $\pm$ 28,74	668,42 $\pm$ 91,04	95,90 $\pm$ 20,00
	Б	83,71 $\pm$ 11,63	135,18 $\pm$ 26,12	675,58 $\pm$ 86,89	94,35 $\pm$ 22,41
	Б додатково ТМС	80,42 $\pm$ 13,76	137,00 $\pm$ 23,19	670,81 $\pm$ 88,16	90,77 $\pm$ 18,75
	В	84,96 $\pm$ 13,76	139,23 $\pm$ 32,81	678,77 $\pm$ 82,78	102,93 $\pm$ 22,80

В динаміці лікування запропонованим способом із застосуванням ТМС церебелярної зони спостерігається значна динаміка вмісту цитокінів, яка здебільшого корелювала зі змінами клінічної картини захворювання.

При цьому треба наголосити, що динаміка гуморальної імунної відповіді спостерігалася у віддалені терміни і здебільшого клінічна динаміка випереджала імунну відповідь, що однак не може свідчити про те, що в структурі механізмів реалізації протіепілептичної дії ТМС аутоімунні механізми відіграють незначну роль, радше навпаки, відносна стійкість ефектів ТМС може бути зумовлена її впливом на регулюючі цитокінові механізми гуморальної імунної відповіді.

Вміст прозапального IL-1 $\beta$  через 1 місяць після проведення ТМС (або початку спостереження в групі В) залишалося без динаміки, проте через 3 місяці спостерігається значне зниження його вмісту (вірогідне для групи А  $p < 0,05$  і групи Б, що отримували повторні курси ТМС  $p < 0,02$  порівняно з показниками цих груп до лікування). У групі Б без повторних ТМС (тобто з вкрай нестійким позитивним ефектом) відзначалося зниження цього показника порівняно з попередніми даними, однак менш значне і не вірогідне. Через 6 місяців тривало значне зменшення вмісту IL-1 $\beta$  в усіх групах хворих. Вміст IL-1 $\beta$  в групі А було вірогідно нижче початкових

показників і даних в групі В ( $p < 0,01$  і  $p < 0,01$  відповідно). У групі Б без додаткових сеансів ТМС відзначено незначне зниження його вмісту порівняно з періодом через 3 місяці, однак це зниження було вірогідним порівняно з початковими даними і з групою В ( $p < 0,05$  і  $p < 0,02$  відповідно). У групі Б отримували додаткові курси ТМС через 6 місяців після початку спостереження відзначалося найбільш значне зниження IL-1 $\beta$  вірогідно як порівняно з початковими даними так і з групою В ( $p < 0,01$  і  $p < 0,005$  відповідно). Через 12 місяців після початку спостереження відзначалося підвищення вмісту IL-1 $\beta$  майже до початкових значень.

Динамічне дослідження вмісту TNF- $\alpha$  показало, що до ТМС в групах А, Б, В вміст цього прозапального цитокіну практично не відрізнявся. Через 1 місяць після проведення ТМС було виявлено не вірогідне зниження вмісту TNF- $\alpha$  у пацієнтів, які отримували курси ТМС (групи А і Б). Через 3 місяці в цих групах відзначалося вже вірогідне зниження вмісту фактору некрозу пухлини альфа як порівняно з початковими даними так і з групою групи В ( $p < 0,05$  для групи А і  $p < 0,02$  для групи Б, котрі не отримували додаткові ТМС  $p < 0,05$  і  $p < 0,05$  відповідно). У хворих, які отримували додатково курси ТМС, спостерігалось ще значніше і вірогідніше зниження вмісту TNF- $\alpha$  —  $p < 0,01$  як порівняно з початковими

даними так і з групою В. Через 6 місяців у пацієнтів зберігалася тенденція до зниження TNF- $\alpha$ , вміст якого був нижчим ніж через 3 місяці, однак не вірогідно, але з вірогідними відмінностями від початкових показників —  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  і  $p < 0,005$  відповідно у хворих групи А, групи Б і групи В з додатковими курсами ТМС. Так само вірогідні відмінності були в групі А, Б і В з додатковими ТМС порівняно з групою В —  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  і  $p < 0,005$  відповідно. Через 12 місяців спостерігалось підвищення показників вмісту TNF- $\alpha$  у пацієнтів груп А і В, однак воно не досягало початкових показників, а в групі В, які отримували додаткові курси ТМС, було вірогідно нижче вихідних показників до групи В (статистична тенденція).

Вміст IL-6 у пацієнтів, що було досліджено, змінювався незначно. І у пацієнтів групи А, і у пацієнтів групи В з додатковим застосуванням ТМС через 1 місяць і через 3 місяці після проведення першого курсу ТМС не спостерігалось динаміки вмісту IL-6 порівняно з початковим показником. Через 6 місяців спостерігалось зниження вмісту IL-6, проте статистично вірогідним це зниження було тільки в групі пацієнтів групи В, які отримували додатково курси ТМС —  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  порівняно з початковими значеннями і показниками групи В.

Вміст протизапального IL-10 був підвищений в усіх групах пацієнтів, як до проведення ТМС, так і через 1 і 3 місяці після проведення курсу ТМС. Через 6 місяців визначалось зниження вмісту IL-10, яке було вірогідним у групі А —  $p < 0,02$ , в групі В —  $p < 0,01$  і в групі В з повторним проведенням ТМС —  $p < 0,005$  порівняно з початковими даними. До 12 місяця спостереження вміст IL-10 практично повертався до початкового рівня.

Отже, істотно збільшена секреція цитокінів «першого покоління» IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  у хворих на фармакорезистентну епілепсію під впливом терапії ТМС значно і вірогідно знижувалася, при цьому необхідно відзначити, що максимальне зниження спостерігалось у пацієнтів через 6 місяців після початку терапії. Треба наголосити, що рівень цих цитокінів не досягав показників пацієнтів з тривалим контролем нападів, але різниця між показниками пацієнтів з резистентною епілепсією через 6 місяців після початку проведення ТМС і даними пацієнтів з тривалою компенсацією епілепсії ставала не вірогідною, а у пацієнтів групи В, які отримували додаткові курси ТМС, вміст цих цитокінів максимально наближався до показників пацієнтів з компенсованим захворюванням.

Вміст протизапального IL-10 має ту ж тенденцію, з тією різницею, що його зниження через 6 місяців після проведення ТМС не досягає значень, виявлених у пацієнтів з компенсованою епілепсією.

Одним з механізмів реалізації протиепілептичної дії ТМС є вплив на обмін цитокінів. При цьому треба наголосити, що саме вплив на цю систему, що забезпечує взаємозв'язок нервової та імунної систем, забезпечував більш-менш стійку протиепілептичну відповідь стимуляції основної протиепілептичної зони головного мозку, оскільки сама по собі стимуляція протиепілептичної системи повинна носити не стійкий характер, а саме вплив на стан нейроімунного гомеостазу, стан якого через 6 місяців максимально наближався до даних пацієнтів з компенсованою епілепсією, забезпечує відносну стійкість ефекту. Найбільш вираженою ця динаміка була у пацієнтів, які отримували повторні курси ТМС, що ще раз доводить доцільність такої методики застосування ТМС у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією.

На жаль, через 12 місяців у пацієнтів спостерігався дисбаланс обміну цитокінів, аналогічний стану на момент початку дослідження, що визначає можливість і необхідність повторного лікування із застосуванням ТМС. При цьому треба наголосити, що ступінь такого дисбалансу, який свідчить про активацію деструктивних процесів в ЦНС, можливо, пов'язаний з активацією аутоімунного запалення. У пацієнтів, які отримували повторні курси ТМС було рівень цього дисбалансу був не вірогідно, але нижчим ніж в інших групах.

Нейрогуморальні механізми протиепілептичних ефектів ТМС забезпечують відносну стійкість ефекту, який, однак, є недостатнім для багаторічної підтримки ремісії, що зумовлює необхідність повторного динамічного лікування хворих з фармакорезистентною епілепсією із застосуванням повторних курсів ТМС.

### Список літератури

1. Литовченко Т. А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения // *НейроNews*. 2010. № 6. С. 21—26.
2. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография в оценке проводящих путей у пациентов с эпилепсией / В. В. Евстигнеев, О. В. Кистень, И. В. Булаев, Р. А. Сакович // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2012. № 2. С. 19—21.
3. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / [S. Rossia, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone] ; The Safety of TMS Consensus Group // *Clin Neurophysiol*. 2009. Vol. 120 (12). P. 2008—2039.
4. ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1beta receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy / A. Vezzani, M. Balosso S. Maroso, [et al.] // *Curr Opin Investig Drugs*. 2010. Vol. 11 (1). P. 43—50.
5. Interleukin-1 $\beta$  biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice / M. Maroso, S. Balosso, T. Ravizza [et al.] // *Neurotherapeutics*. 2011. Vol. 8 (2). P. 304—15.

Надійшла до редакції 08.06.2017 р.

**ДУБЕНКО Андрій Євгенійович**, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: adneuro1801@gmail.com

**МУРАТОВА Тетяна Миколаївна**, кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри неврології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна; e-mail: muratova.od@gmail.com

**БАБКІНА Юлія Андріївна**, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: paraboloid@i.ua

**СЕЛЮКОВ Георгій Іванович**, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: doctor4147@gmail.com

**DUBENKO Andrii**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

**MURATOVA Tetiana**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: muratova.od@gmail.com

**BAVKINA Yuliia**, MD, PhD, Junior Researcher of «INPN of NAMS of Ukraine» SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: paraboloid@i.ua

**SELIUKOV Heorhii**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctor4147@gmail.com