

# КОНТРОЛЬ АНГІОГЕНЕЗУ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРИГНІЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

**М. П. Первак**

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

**Ключові слова:**  
епілептична активність,  
хімічний кіндлінг,  
акситиніб, піоглітазон,  
неоангіогенез.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія 2023. Т.22,  
№3 (85). С. 56-61.

DOI:10.24061/1727-4338.  
XXII.3.85.2023.09

E-mail:  
Lashelgo@gmail.com

**Мета роботи** – здійснити аналіз літературних джерел щодо оцінки ефективності поєданого застосування препаратів, які впливають на різні ланки регуляції нейрофізіологічних функцій на прояви хронічної епілептичної активності.

**Висновки.** 1. На підставі аналізу даних літератури визначено перспективність застосування концепції функціональної одиниці нервової тканини, яка, крім нейрона, включає судини та мікроглію, у фармакологічному контролі епілептогенного збудження. 2. Поєдане застосування нейромодуляторів, які впливають на збудливість нейрона опосередковано, через складові функціональної одиниці нервової тканини, забезпечує синергічний протисудомний вплив, що пояснюється залученням різних ланок внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.

**Key words:**  
epileptic activity,  
chemical kindling,  
axitinib, pioglitazone,  
neovascularization.

Clinical and experimental  
pathology 2023. Vol.22,  
№ 3 (85). P. 56-61.

## CONTROL OF ANGIOGENESIS AS PATHOGENETIC SUBSTANTIATED APPROACH TO CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY TREATMENT

**M. P. Pervak**

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**The purpose of the work** – to carry out an analysis of literary sources regarding the assessment of the effectiveness of the combined use of drugs that affect various links of the regulation of neurophysiological functions on the manifestations of chronic epileptic activity.

**Conclusions.** 1. Based on the analysis of literature data, the perspective of using the concept of a functional unit of nervous tissue, which includes vessels and microglia in addition to the neuron, in the pharmacological control of epileptogenic excitation has been determined. 2. The combined use of neuromodulators that affect the excitability of the neuron indirectly, through the components of the functional unit of the nervous tissue, provides a synergistic anticonvulsant effect, which is explained by the involvement of various links of intracellular signaling pathways.

### Вступ

На епілепсію сьогодні в усьому світі хворіє близько 70 млн. людей [1]. В Україні розповсюдженість епілепсії становить близько 2,5-4,5 на 1000 [2, 3]. Незважаючи на появу нових, більш ефективних антиепілептичних препаратів (АЕП), до 40% пацієнтів є нечутливими до них [1, 4].

Сучасна концепція пошуку та дослідження фармакологічних агентів, здатних пригнічувати надмірну (патологічну) збудливість нервової тканини, базується на уявленні щодо безпосередніх впливів препарату чи його метаболітів на нейрон. Водночас подібний підхід, який на сьогодні залишається універсальним у нейрофармакології, не вирішує існуючі проблеми, оскільки донині прояви епілепсії залишаються погано контрольованими через наявність фармакологічної резистентності до АЕП у значній частини хворих. Проблема вирішення фармакологічної резистентності потребує негайної розробки нових протиепілептичних

засобів, визначення нових стратегічних підходів до її лікування [5].

Близько 20 років тому Harder D.R. et al. (2002) було запропоновано концепцію нейроваскулярної функціональної одиниці (НВО), відповідно до якої нейрональна активність є регульованою не тільки власне нейронами, але й іншими клітинами, які розташовані периваскулярно – перицитами, гліальними, а також ендотеліальними клітинами [6]. Гліальні клітини, зокрема астроцити, забезпечують нейрони лактатом та киснем. Перицити містять актино-міозинову систему, яка забезпечує скорочення клітин, регулює діаметр судини пропорційно потребам нейрона. Ендотеліальні клітини продукують вазоактивні речовини, які теж регулюють діаметр судин, що також забезпечує активність нейрона [5, 6]. Подібна кооперація клітинної активності є відповідальною за стабільність мікрооточення нейрона, порушення якої можуть супроводжуватись порушеннями біоелектрогенезу та виникненням епілептичної активності.

Важливим компонентом, який знаходиться під контролем НВО, є проникність ГЕБ, дисфункція якого відіграє важливу роль у виникненні епілептичної активності [7, 8]. ГЕБ на рівні капілярів мозку представлений ендотеліальними клітинами, базальною мембраною, перицитами та астроцитами. У місцях тісного сполучення ендотеліальних клітин відбувається регулювання парацелюлярного переміщення речовин через базальну мембрану, яка включає позаклітинний матрикс, що утворюється за рахунок секреторної активності ендотеліальних клітин та перицитів і забезпечує судинні сигнальні процеси. Крім того, перицити регулюють об'ємну швидкість плинину крові, а також інфільтрацію тканин імунними клітинами. Нарешті астроцити, за рахунок водних каналів аквапоринів-4 (AQP4), є критично важливими для підтримки водного гомеостазу в ЦНС [9].

### Мета роботи

Здійснити аналіз літературних джерел щодо оцінки ефективності поєданого застосування препаратів, які впливають на різні ланки регуляції нейрофізіологічних функцій – інгібітора тирозинкінази акситинібу, а також активатора рецепторів PPAR $\gamma$  пітолізанту на прояви експериментальної хронічної епілептичної активності.

### Основна частина

*Дисфункція гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ) у генезі епілептичної активності.* Встановлено підвищення проникності ГЕБ як у хворих на епілепсію, так і за умов її експериментального моделювання. Зокрема, після уведення щурів пілокарпіну та виникнення епілептичного статусу спостерігається підвищення проникності ГЕБ в зоні СА3 гіпокампа та в зубчастій звивині [7, 8]. Вихід еритроцитів із крові у паренхіму пірiformної кори та мигдалика мозку на тлі епілептичного статусу, зумовленого каїновою кислотою, блокувався під впливом рапаміцину – блокатора mTOR рецепторів, який також демонстрував протисудомну активність [10]. При індукції підвищення проникності ГЕБ уведенням гіпертонічного розчину манітолу у щурів спостерігалось зростання числа судом, індукованих електричним подразненням мозку [10].

На тлі дисфункції ГЕБ та виходу у паренхіму мозку альбуміну нейрони починають генерувати епілептиформні розряди [9]. Зростання зовнішньоклітинного вмісту калію в результаті генерування потенціалів дії нейронами набуває патогенного значення за умови зниження експресії в астроцитах калієвого каналу Kir4.1, який забезпечує перенесення калію ззовні всередину клітини [4].

Підвищена активність матриксних металопротеїназ (ММР), які індукують декомпозицію зовнішньоклітинного матриксу і деградацію синаптичних протеїнів [5], може спричиняти дисфункцію ГЕБ в епілептизованому мозку. При фармакологічно резистентній епілепсії, яка є наслідком кортикальної дисплазії, у тканині нової кори та гіпокампа визначається підвищена активність ММР [7].

Найбільш суттєвим є зростання активності ММР-9, яке визначається в кровоносних капілярах мозку. У мозку щурів із пілокарпін-індукованим епілептичним статусом підвищене вивільнення глутамату призводить до зростання вмісту ММР, що стає причиною дисфункції ГЕБ [11].

Важливу роль у порушенні ГЕБ відіграє ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) [1, 4]. Введення VEGF зумовлює зростання проникності ГЕБ у гризунів, спостерігається позитивна кореляція між проникністю ГЕБ та зростанням ММР-9 під впливом VEGF [5].

Одним із подібних загальнопатогенетичних механізмів, які викликають значний спектр змін та забезпечують розвиток і виникнення епілептичної активності, є нейроімунне запалення [5, 12]. За умови генетично обумовленої епілепсії – туберозного склерозу – визначено асоціативний зв'язок між мутаціями генів, дисфункцією ГЕБ та периваскулярним запаленням [12]. На тлі розвитку епілептичної активності виникає взаємопосилення високої проникності ГЕБ та запалення нервової тканини [5, 12]. Доведена патогенетична роль механізмів, відповідальних за виникнення запалення, у тому числі цитокін-залежних механізмів, дає змогу розглядати нові підходи до запобігання та лікування епілепсії, а також подолання фармакологічної резистентності [13].

### *Неоангіогенез в механізмах епілептизації мозку.*

Ангіогенез – процес формування нових судин на основі існуючої судинної сітки. Ангіогенез можна спостерігати як за патологічних, так і фізіологічних умов розвитку та росту тканин. Щільність судин у гіпокампі пацієнтів зі скроневою епілепсією є у два рази вищою порівняно з тканиною гіпокампа за відсутності епілепсії [14]. Крім того, виразність та частота судом корелює зі щільністю судин у гіпокампі пацієнтів зі скроневою епілепсією. Зокрема, цей показник у хворих, які демонструють судомою не частіше одного випадку на місяць, є достовірно меншим порівняно з аналогічним показником у пацієнтів, які мають більш часті (до 20 на місяць) судомні прояви. Також слід зазначити, що наявність склерозу гіпокампа не впливає на показник щільності судин у цій структурі пацієнтів зі скроневою епілепсією.

Щільність судин у щурів з епілептичним статусом, викликаним пілокарпіном, вища порівняно з контролем, особливо на етапі хронічної епілептизації мозку [5, 14]. Шляхом вивчення зрізів гіпокампа, які культивували за умов додавання каїнової кислоти та індукції судомної активності, визначено, що щільність судом та число судинних відгалужень зростало через 24 год з моменту виникнення судомної активності [15].

Підвищення проникності ГЕБ зумовлює надмірний ангіогенез та зростання перфузії кров'ю тканини мозку. Подібний ефект перш за все забезпечується VEGF і чітко визначається у тканині мозку пацієнтів зі скроневою епілепсією [14, 16]. VEGF продукується декількома типами клітин, такими як фібробласти, міоцити, астроцити за умов

патологічних змін тканин, модулює функції декількох типів клітин, особливо ендотеліальних [5]. VEGF активує проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, наслідком чого є індукція ангиогенезу [5, 15].

Встановлено, що ангиогенез в епілептизованому мозку корелює з дисфункцією ГЕБ, зумовленою VEGF [14, 15]. Наприклад, на тлі кайнат-індукованих судом у зрізах гіпокампа вміст мРНК VEGF та VEGFR2 зростає [15]. Застосування антитіл до VEGF запобігало зростанню щільності судин та числа їх відгалужень. Автори також визначили, що VEGF/VEGFR2 індукують ангиогенез та дисфункцію ГЕБ через сигнальну систему Src протоонкогенної тирозин-протеїн-кінази [15].

Ендотеліальні клітини експресують VEGFR, а MMP здатна активувати VEGF/VEGFR сигнальний шлях ангиогенезу за патологічних умов [16]. При застосуванні інгібіторів VEGFR чи інгібіторів MMP гальмується неоангиогенез у мишей з експериментальними злоякісними пухлинами [16].

Отже, VEGF/VEGFR сигнальна система є ключовою для ангиогенезу в ЦНС [4, 5]. Активація VEGFR в ендотеліальних клітинах активує фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K), що забезпечує активацію мітоген-залежного сигнального шляху Rac/Rho, та протеїн GRB2-асоційованого зв'язувального білка 2, який є фактором росту та у свою чергу активатором PI3K, що має результатом індукцію сигнального шляху Cdc42. Як Сигнальні шляхи як Rac/Rho, так і Cdc42 забезпечують проліферативні процеси. Активація VEGFR також індукуює MAP-кіназний сигнальний шлях, який забезпечує проліферативні процеси. VEGF-індукована проліферація є базисною для ангиогенезу в ЦНС [4, 5].

Слід зазначити, що, крім негативних ефектів, активація сигнального шляху VEGF/VEGFR також зумовлює нейротрофічні ефекти в ЦНС, зокрема в епілептизованому мозку, про що засвідчують ріст нейритів, а також запобігання загибелі нейронів [17]. Також встановлено протисудомну ефективність VEGF на пілокарпін-індукованій моделі епілептичного статусу у щурів [17]. VEGF редукує спонтанну нейрональну активність і в зрізах мозку і призводить до нейрогенезу в структурах гіпокампа *in vivo* [5].

Активація сигнального шляху VEGF/VEGFR може сприяти зменшенню когнітивного дефіциту, який є компонентом хронічного епілептичного синдрому, що здійснюється активацією нейрогенезу в зубчастій звивині [1, 5]. Встановлено зв'язок між НВО та нейрогенезом у пізньому онтогенезі, до регуляції якого причетна мікрovasкулярна гемодинаміка [18]. Важливо зазначити, що введення VEGF пригнічує процес втрати нейронів у зоні CA1 гіпокампа через 24 год з моменту відтворення пілкарпін-індукованого епілептичного статусу [18].

Залишається відкритим питання щодо визначення клітин-донорів (джерел походження) та клітин-реципієнтів VEGF. Нейрони не мають рецепторів типу VEGFR2, які є основними щодо ініціації ангиогенезу за умов фізіологічної норми, але експресія їх може мати місце за умови ішемії мозку [17]. При зростанні

активності сигнального шляху VEGF/VEGFR2 у нейронах, астроцитах та ендотеліальних клітинах відбуваються зміни, які є нейропротекторними в гострій фазі генерування епілептичної активності і є важливими для ангиогенезу в хронічній стадії завдяки активації Src-сигнального шляху. Крім того, вивільнення VEGF із активованої мікроглії в епілептизованому мозку також може забезпечувати зростання нейрогенезу [19].

Згідно з даними літератури агоністи PPAR $\gamma$  гальмують неоангиогенез [20, 21] та мають протисудомні впливи [22]. Рапаміцин також пригнічує неоангиогенез [23, 24], демонструє протисудомну активність [25, 26].

Наведені дані також засвідчують важливе значення VEGF- та VEGFR-сигнальних шляхів як мішеней для розробки методів фармакологічного контролю проявів епілепсії, який може здійснюватися опосередковано через зміну функціональної активності НВО.

Отже, зазначені модулятори, які мають різні мішені впливу, на рівні забезпечення функціонування НВО потенційно здатні здійснювати сумісний синергічний вплив при комбінованому застосуванні. Можна припустити, що для виникнення синергії важливою є здатність рапаміцину активувати рецептори PPAR $\gamma$  [17, 27], активація яких також реалізує протисудомні ефекти піоглітазону [4].

Слід також зазначити, що раніше було встановлено синергічну протисудомну активність рапаміцину та акситинібу [29]. Цей результат – синергію рапаміцину та інгібіторів тирозин-кінази – пізніше було підтверджено в дослідженні [30], що вказує на доцільність розширення числа фармакологічних компонентів за рахунок включення до них акситинібу та/або інших інгібіторів тирозин-кінази типу B [31].

Отже, аналіз сучасних фундаментальних даних щодо ролі внутрішньоклітинних сигнальних систем у контролі збудливості нервової тканини засвідчує, що концепція НВО має значну перспективу у контексті пошуку найбільш ефективного контролю епілептогенного збудження шляхом комплексного застосування нейромодуляторів широкого спектру дії.

## Висновки

1. На підставі аналізу даних літератури визначено перспективність застосування концепції функціональної одиниці нервової тканини, яка, крім нейрона, включає судини та мікроглію, у фармакологічному контролі епілептогенного збудження.

2. Поєднане застосування нейромодуляторів, які впливають на збудливість нейрона опосередковано, через складові функціональної одиниці нервової тканини, забезпечує синергічний протисудомний вплив, що пояснюється залученням різних ланок внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.

Дослідження проведені за підтримки НДР МОЗ України «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подраження структур мозку» (№ 0121U114510).

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 3 (85)

## Список літератури

- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32596-0
- Дубенко АС, Смолянка ВІ, Сазонов СО, Орос ММ, Грабар ВВ, Бабкіна ЮА, та ін. Психіатричні аспекти епілепсії за даними реєстру епілепсії в Харківській та Закарпатській областях на 2017 рік. *Український вісник психоневрології*. 2018;26(4):10-5.
- Litovchenko TA, Dubenko AE, Sukhonosova OYu, Voitiuk AA. Dynamics of epidemiological indications of epilepsy prevalence, morbidity and disability among children in Kharkiv region, Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(4):883-7.
- Devinsky O, Vezzani A, O'Brien T, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 26];4:18024. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201824> doi: 10.1038/nrdp.2018.24
- Aronica E, Mühlebner A. Neuropathology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:193-216. doi: 10.1016/b978-0-12-802395-2.00015-8
- Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiol*. 2014;210(4):790-8. doi: 10.1111/apha.12250
- Ogaki A, Ikegaya Y, Koyama R. Vascular abnormalities and the role of vascular endothelial growth factor in the epileptic brain. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 23];11:20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010950/pdf/fphar-11-00020.pdf> doi: 10.3389/fphar.2020.00020
- Swissa E, Serlin Y, Vazana U, Prager O, Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction in status epilepticus: mechanisms and role in epileptogenesis. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 25];101(Pt B):106285. Available from: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(19\)30333-6/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(19)30333-6/fulltext) doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.038
- Henning L, Steinhäuser C, Bedner P. Initiation of experimental temporal lobe epilepsy by early astrocyte uncoupling is independent of TGFβR1/ALK5 signaling. *Front Neurol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 23];12:660591. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137820/pdf/fneur-12-660591.pdf> doi: 10.3389/fneur.2021.660591
- van Vliet EA, Otte WM, Wadman WJ, Aronica E, Kooij G, de Vries HE, et al. Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms. *Epilepsia*. 2016;57(1):70-8. doi: 10.1111/epi.13245
- Rempe RG, Hartz AMS, Soldner ELB, Sokola BS, Alluri SR, Abner EL, et al. Matrix metalloproteinase-mediated blood-brain barrier dysfunction in epilepsy. *J Neurosci*. 2018;38:4301-15. doi: 10.1523/jneurosci.2751-17.2018
- Gorter JA, Aronica E, van Vliet EA. The roof is leaking and a storm is raging: repairing the blood-brain barrier in the fight against epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2019;19(7):177-81. doi: 10.1177/1535759719844750
- Chakraborti A, Shaikh MF, Vezzani A, Abdullah JM. Editorial: Experimental Models of Epilepsy and Related Comorbidities. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 23];10:179. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409496/pdf/fphar-10-00179.pdf> doi: 10.3389/fphar.2019.00179
- Castañeda-Cabral JL, Beas-Zárate C, Rocha-Arrieta LL, Orozco-Suárez SA, Alonso-Vanegas M, Guevara-Guzmán R, et al. Increased protein expression of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and their receptors in the temporal neocortex of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy patients. *J Neuroimmunol*. 2019;32:68-72. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.12.007
- Yan BC, Xu P, Gao M, Wang J, Jiang D, Zhu X, et al. Changes in the blood-brain barrier function are associated with hippocampal neuron death in a kainic acid mouse model of epilepsy. *Front Neurol* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 26];9:775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143688/pdf/fneur-09-00775.pdf> doi: 10.3389/fneur.2018.00775
- Kambli L, Bhatt LK, Oza M, Prabhavalkar K. Novel therapeutic targets for epilepsy intervention. *Seizure*. 2017;51:27-34. doi: 10.1016/j.seizure.2017.07.014
- Lenzer-Fanara JR, Li T, Salerni EA, Payen F, Croll SD. VEGF treatment during status epilepticus attenuates long-term seizure-associated alterations in astrocyte morphology. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt 4):33-44. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.02.019
- Shen J, Wang D, Wang X, Gupta S, Ayloo B, Wu S, et al. Neurovascular coupling in the dentate gyrus regulates adult hippocampal neurogenesis. *Neuron*. 2019;103(5):878-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.045
- Stankovic ND, Teodorczyk M, Ploen R, Zipp F, Schmidt MHH. Microglia-blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies. *Acta Neuropathol*. 2016;131(3):347-63. doi: 10.1007/s00401-015-1524-y
- Poshyvak OB, Pinyazhko OR, Godlevsky LS. Axitinib displays antiseizure activity on pentylenetetrazol – Induced kindling model. *PharmacologyOnline*. 2021;1:200-13.
- Wagner N, Wagner KD. PPARs and angiogenesis – implications in pathology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 25];21(16):5723. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461101/pdf/ijms-21-05723.pdf> doi: 10.3390/ijms21165723
- Simeone TA, Matthews SA, Simeone KA. Synergistic protection against acute flurothyl-induced seizures by adjuvant treatment of the ketogenic diet with the type 2 diabetes drug pioglitazone. *Epilepsia*. 2017;58(8):1440-50. doi: 10.1111/epi.13809
- Wang M, Xu Y, Wen GZ, Wang Q, Yuan SM. Rapamycin suppresses angiogenesis and lymphangiogenesis in melanoma by downregulating VEGF-A/VEGFR-2 and VEGF-C/VEGFR-3 expression. *Oncotargets Ther*. 2019;12:4643-54. doi: 10.2147/ott.s205160
- Faes S, Demartines N, Dormond O. Mechanistic target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: potential, limitations, and perspectives. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 23];9:636037. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005589/pdf/fcell-09-636037.pdf> doi: 10.3389/fcell.2021.636037
- He W, Chen J, Wang YY, Zhang MN, Qian L, Wang QH, et al. Sirolimus improves seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis: A prospective cohort study. *Seizure*. 2020;79:20-6. doi: 10.1016/j.seizure.2020.03.018
- Goldstein HE, Hauptman JS. The putative role of mTOR inhibitors in non-tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Front Neurol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 25];12:639319. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907183/pdf/fneur-12-639319.pdf> doi: 10.3389/fneur.2021.639319
- San YZ, Liu Y, Zhang Y, Shi PP, Zhu YL. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist inhibits the mammalian target of rapamycin signaling pathway and has a protective effect in a rat model of status epilepticus. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):1877-83. doi: 10.3892/mmr.2015.3641
- Lee C. Collaborative Power of Nrf2 and PPARγ Activators against metabolic and drug-induced oxidative injury. *Oxid Med Cellr Longev* [Internet]. 2017[cited 2023 Oct 23];2017:1378175. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591982/pdf/OMCL2017-1378175.pdf> doi: 10.1155/2017/1378175
- Poshyvak OB, Pinyazhko OR, Godlevsky LS. Oxidative stress suppression contributes to antiseizure action of axitinib and rapamycin in pentylenetetrazol-induced kindling. *Ukr Biochem J*. 2021;93(2):53-60. doi: 10.15407/ubj93.02.053

30. Su YK, Bamodu OA, Su IC, Pikatan NW, Fong IH, Lee WH, et al. Combined treatment with acalabrutinib and rapamycin inhibits glioma stem cells and promotes vascular normalization by downregulating BTK/mTOR/VEGF signaling. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 25];14(9):876. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464793/pdf/pharmaceuticals-14-00876.pdf> doi: 10.3390/ph14090876
31. Huang YZ, He XP, Krishnamurthy K, McNamara JO. TrkB-Shc signaling protects against hippocampal injury following status epilepticus. *J Neurosci*. 2019;39(23):4624-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2939-18.2019

#### References

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0
2. Dubenko AY, Smolanka VI, Sazonov SO, Oros MM, Hrabar VV, Babkina YuA, et al. Psykhiatrichni aspekty epilepsii za danymy rehstru epilepsii v Kharkivs'kii ta Zakarpats'kii oblastiakh na 2017 rik [Psychiatric aspects of epilepsy according to the register of epilepsy in the Kharkiv and Zakarpattia region by 2017 year]. *Ukrains'kyi Visnyk Psychonevrologii*. 2018;26(4):10-5. (in Ukrainian)
3. Litovchenko TA, Dubenko AE, Sukhonosova OYu, Voitiuk AA. Dynamics of epidemiological indications of epilepsy prevalence, morbidity and disability among children in Kharkiv region, Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(4):883-7.
4. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien T, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 26];4:18024. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201824> doi: 10.1038/nrdp.2018.24
5. Aronica E, Mühlebner A. Neuropathology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:193-216. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00015-8
6. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiol*. 2014;210(4):790-8. doi: 10.1111/apha.12250
7. Ogaki A, Ikegaya Y, Koyama R. Vascular abnormalities and the role of vascular endothelial growth factor in the epileptic brain. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 23];11:20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010950/pdf/fphar-11-00020.pdf> doi: 10.3389/fphar.2020.00020
8. Swissa E, Serlin Y, Vazana U, Prager O, Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction in status epilepticus: mechanisms and role in epileptogenesis. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 25];101(Pt B):106285. Available from: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(19\)30333-6/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(19)30333-6/fulltext) doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.038
9. Henning L, Steinhäuser C, Bedner P. Initiation of experimental temporal lobe epilepsy by early astrocyte uncoupling is independent of TGFβR1/ALK5 signaling. *Front Neurol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 23];12:660591. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137820/pdf/fneur-12-660591.pdf> doi: 10.3389/fneur.2021.660591
10. van Vliet EA, Otte WM, Wadman WJ, Aronica E, Kooij G, de Vries HE, et al. Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms. *Epilepsia*. 2016;57(1):70-8. doi: 10.1111/epi.13245
11. Rempe RG, Hartz AMS, Soldner ELB, Sokola BS, Alluri SR, Abner EL, et al. Matrix metalloproteinase-mediated blood-brain barrier dysfunction in epilepsy. *J Neurosci*. 2018;38:4301-15. doi: 10.1523/jneurosci.2751-17.2018
12. Gorter JA, Aronica E, van Vliet EA. The roof is leaking and a storm is raging: repairing the blood-brain barrier in the fight against epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2019;19(7):177-81. doi: 10.1177/1535759719844750

13. Chakraborti A, Shaikh MF, Vezzani A, Abdullah JM. Editorial: Experimental Models of Epilepsy and Related Comorbidities. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 23];10:179. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409496/pdf/fphar-10-00179.pdf> doi: 10.3389/fphar.2019.00179
14. Castañeda-Cabral JL, Beas-Zárate C, Rocha-Arrieta LL, Orozco-Suárez SA, Alonso-Vanegas M, Guevara-Guzmán R, et al. Increased protein expression of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and their receptors in the temporal neocortex of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy patients. *J Neuroimmunol*. 2019;32:68-72. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.12.007
15. Yan BC, Xu P, Gao M, Wang J, Jiang D, Zhu X, et al. Changes in the blood-brain barrier function are associated with hippocampal neuron death in a kainic acid mouse model of epilepsy. *Front Neurol* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 26];9:775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143688/pdf/fneur-09-00775.pdf> doi: 10.3389/fneur.2018.00775
16. Kambli L, Bhatt LK, Oza M, Prabhavalkar K. Novel therapeutic targets for epilepsy intervention. *Seizure*. 2017;51:27-34. doi: 10.1016/j.seizure.2017.07.014
17. Lenzer-Fanara JR, Li T, Salerni EA, Payen F, Croll SD. VEGF treatment during status epilepticus attenuates long-term seizure-associated alterations in astrocyte morphology. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt 4):33-44. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.02.019
18. Shen J, Wang D, Wang X, Gupta S, Ayloo B, Wu S, et al. Neurovascular coupling in the dentate gyrus regulates adult hippocampal neurogenesis. *Neuron*. 2019;103(5):878-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.045
19. Stankovic ND, Teodorczyk M, Ploen R, Zipp F, Schmidt MHH. Microglia-blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies. *Acta Neuropathol*. 2016;131(3):347-63. doi: 10.1007/s00401-015-1524-y
20. Poshvyak OB, Pinyazhko OR, Godlevsky LS. Axitinib displays antiseizure activity on pentylentetrazol – Induced kindling model. *PharmacologyOnline*. 2021;1:200-13.
21. Wagner N, Wagner KD. PPARs and angiogenesis – implications in pathology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 25];21(16):5723. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461101/pdf/ijms-21-05723.pdf> doi: 10.3390/ijms21165723
22. Simeone TA, Matthews SA, Simeone KA. Synergistic protection against acute flurothyl-induced seizures by adjuvant treatment of the ketogenic diet with the type 2 diabetes drug pioglitazone. *Epilepsia*. 2017;58(8):1440-50. doi: 10.1111/epi.13809
23. Wang M, Xu Y, Wen GZ, Wang Q, Yuan SM. Rapamycin suppresses angiogenesis and lymphangiogenesis in melanoma by downregulating VEGF-A/VEGFR-2 and VEGF-C/VEGFR-3 expression. *Onco Targets Ther*. 2019;12:4643-54. doi: 10.2147/ott.s205160
24. Faes S, Demartines N, Dormond O. Mechanistic target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: potential, limitations, and perspectives. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 23];9:636037. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005589/pdf/fcell-09-636037.pdf> doi: 10.3389/fcell.2021.636037
25. He W, Chen J, Wang YY, Zhang MN, Qian L, Wang QH, et al. Sirolimus improves seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis: A prospective cohort study. *Seizure*. 2020;79:20-6. doi: 10.1016/j.seizure.2020.03.018
26. Goldstein HE, Hauptman JS. The putative role of mTOR inhibitors in non-tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Front Neurol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 25];12:639319. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907183/pdf/fneur-12-639319.pdf> doi: 10.3389/fneur.2021.639319

27. San YZ, Liu Y, Zhang Y, Shi PP, Zhu YL. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist inhibits the mammalian target of rapamycin signaling pathway and has a protective effect in a rat model of status epilepticus. *Mol Med Rep.* 2015;12(2):1877-83. doi: 10.3892/mmr.2015.3641
28. Lee C. Collaborative Power of Nrf2 and PPAR $\gamma$  Activators against metabolic and drug-induced oxidative injury. *Oxid Med Cellr Longev* [Internet]. 2017[cited 2023 Oct 23];2017:1378175. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591982/pdf/OMCL2017-1378175.pdf> doi: 10.1155/2017/1378175
29. Poshyvak OB, Pinyazhko OR, Godlevsky LS. Oxidative stress suppression contributes to antiseizure action of axitinib and rapamycin in pentylenetetrazol-induced kindling. *Ukr Biochem J.* 2021;93(2):53-60. doi: 10.15407/ubj93.02.053
30. Su YK, Bamodu OA, Su IC, Pikatan NW, Fong IH, Lee WH, et al. Combined treatment with acalabrutinib and rapamycin inhibits glioma stem cells and promotes vascular normalization by downregulating BTK/mTOR/VEGF signaling. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 25];14(9):876. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464793/pdf/pharmaceuticals-14-00876.pdf> doi: 10.3390/ph14090876
31. Huang YZ, He XP, Krishnamurthy K, McNamara JO. TrkB-Shc signaling protects against hippocampal injury following status epilepticus. *J Neurosci.* 2019;39(23):4624-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2939-18.2019

**Інформація про автора:**

Первак М. П. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

E-mail: [Lashelgo@gmail.com](mailto:Lashelgo@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>

**Information about the author:**

Pervak M. P. – candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Simulation medical technologies, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

E-mail: [Lashelgo@gmail.com](mailto:Lashelgo@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>

*Стаття надійшла до редакції 15.08.2023*

© М. П. Первак

