

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ

ACTUAL PROBLEMS OF TRANSPORT MEDICINE



АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ

ISSN 1818-9385 (print)

ISSN 1818-9385 (online)

- **окружающая среда**

навколишнє середовище  
environment

- **профессиональное**

**здоровье**  
професійне здоров'я  
occupational health

- **патология**

патологія  
pathology



**2023**

**№ 1-2 (71-72)**

*Медицинский научный журнал*

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 1-2 (71-72), 2023 р.  
Заснований у серпні 2005 р.



**Журнал є офіційним виданням Українського наукового товариства патофізіологів**

Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.б.н. О.Г.Пихтєєва	The scientific editor	E.G.Pykhtieieva
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

**Редакційна колегія**

PhD П.Бартік (Словачія), PhD Н.С.Бадюк (Україна), д.м.н. Є.П.Белобров (Україна), PhD Е.А.Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Р.С.Вастьянов (Україна), д.м.н. Л.І.Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р.Гжеготський (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С.Гойдик (Україна), д.м.н. О.В.Горша (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н. С.В.Зяблицев (Україна), д.м.н. Л.А.Ковалєвська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О.Колісник (Україна), д.м.н. М.О. Клименко (Україна), д.б.н. І.А.Кравченко (Україна), д.м.н. Б.А.Насібуллін (Україна), д.м.н. Б.В.Панов (Україна), д.б.н. О.Г.Пихтєєва (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г.Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М.Псядло (Україна), д.м.н., М.С.Переда (Україна), д.м.н., д.м.н. Р.Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаєва (Азербайджан), д.м.н. І.В.Савицький (Україна), д.м.н. І.В.Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М. Сердюк (Україна), д.м.н. Д.Г.Ставрев (Болгарія), д.м.н. А.Н.Стоянов (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ, чл.-кор. НАНУ І.М.Трахтенберг (Україна), д.б.н. Третякова О.В., д.м.н. К.Ш.Шайсултанов (Казакстан), д.м.н. К.О.Шаріпов (Казакстан), PhD К.Л.Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В. Шевляков (Білорусь), д.м.н. О.М.Шевченко (Україна), д.м.н. В.В.Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П.Яворовський (Україна)

**Editorial board**

P.Bartik (Slovakia), N.S.Baduk (Ukraine), Ye.P.Belobrov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), R.S.Vastyanov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotzsky (Ukraine), N.Ya.Golovenko (Ukraine), V.S.Gojdyk (Ukraine), O.V.Gorsha (Ukraine), V.Zhukov (Poland), S.V.Ziablitsev (Ukraine), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolosnyk (Ukraine), M.A.Klymenko (Ukraine), I.A.Kravchenko (Ukraine), B.A.Nasibullin (Ukraine), B.V.Panov (Ukraine), E.G.Pykhtieieva (Ukraine), N.G.Prodanchuk (Ukraine), E.M.Psiadlo (Ukraine), M.S.Regeda (Ukraine), R.Muszkietta (Poland), A.Rzayeva (Azerbaijan), I.V.Savytskyi (Ukraine), V.Sergeta (Ukraine), A.M.Serdyuk (Ukraine), D.G.Stavrev (Bulgaria), A.N.Stoyanov (Ukraine), Al.M.Trakhtenberg (Ukraine), Tretyakova E.V. (Ukraine), K.Sh.Shaisultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.L.Shafran (Great Britain), V.V.Shevlyakov (Belarus), Shevchenko O.M. (Ukraine), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

3

<b>Адреса редакції:</b> вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net	<b>The address of editorial office:</b> Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net
--	---

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України  
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901  
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine  
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901  
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б», наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020)  
Журнал зареєстрований в міжнародній наукометричній базі Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316  
Адреси електронної версії:

<http://apmt.com.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; [http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem\\_Biol/Aptm/texts.html](http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html)

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 13.02.2023 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 15,2.  
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V", м. Одеса, вул. Комітетська, 24А.

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
НИМОТОП ТА РІОДИПІН ПРИГНІЧУЮТЬ СУДОМНІ РЕАКЦІЇ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ-ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ — Вастьянов Р.С.	<b>272</b>	NIMOTOP AND RIODIPIN SUPPRESS SEIZURES IN CONDITIONS OF THE KINDLING MODEL OF EPILEPTOGENESIS — <i>Vastyanov R.S.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ЕНЗИМНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НИРОК ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ — <i>Гоженко А. І., Сушко Ю. І., Гудима А.А., Зачепа О. А.</i>	<b>279</b>	PECULARITIES OF ENZYMATIC PATHWAY OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN KIDNEYS OF RATS OF DIFFERENT AGE IN CASE OF EXPERIMENTAL CRANIOSKELETAL INJURY — <i>Gozhenko A. I., Sushko Yu.I., Hudyma A. A., Zachepa O. A.</i>
ВПЛИВ НЕЗБАЛАНСОВАНОГО ЖИРОВОГО ХАРЧУВАННЯ НА СТАН ФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ НИРОК — <i>Гоженко А.І., Степан В.Т., Федорук О.С., Доцюк Л.Г., Степан Б.Т.</i>	<b>291</b>	THE INFLUENCE OF UNBALANCED FAT NUTRITION ON THE STATE OF ENZYME SYSTEMS OF THE KIDNEYS — <i>Gozhenko A.I., Stepan V.T., Fedoruk O.S., Dotsyuk L.H., Stepan B.T.</i>
<b>Історія медицини</b>	<b>299</b>	<b>History of Medicine</b>
ВНЕСОК АКАДЕМІКА МИХАЙЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЯСИНОВСЬКОГО В МЕДИЧНУ НАУКУ, ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ПЕДАГОГІКУ. ЗНАЧЕННЯ ЙОГО РОБОТ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦІНІ — Вастьянов Р.С., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А.	<b>299</b>	THE CONTRIBUTION OF ACADEMICIAN MYKHAILO OLEKSANDROVYCH YASYNOVSKYI TO MEDICAL SCIENCE, HEALTH PRACTICE AND PEDAGOGY. THE SIGNIFICANCE OF HIS WORKS IN MODERN CLINICAL MEDICINE — <i>Vastyanov R.S., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A.</i>
<b>Правила для авторів</b>	<b>309</b>	<b>Rules for authors</b>

5. Hisatomi T. et al. Relocalization of apoptosis-inducing factor in photoreceptor apoptosis induced by retinal detachment in vivo / T Hisatomi et al. The American Journal of Pathology. 2001. № 4 (158). P. 1271–1278.
  6. Methods of statistical processing of medical data: method. rec. / A. G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhirov and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.
  7. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. J. Br J Ophthalmol. 2010;94(6):678–84.
  8. Rhegmatogenous retinal detachment: modern approaches to treatment / A. V. Doga, D. O. Shkvorchenko, L. A. Kryl et al. Clinical ophthalmology. 2020. No. 2 (20). P. 72–78.
  9. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.
  10. Schwartz S., Flynn H., Mieler W. Update on retinal detachment surgery. Current Opinion in Ophthalmology. 2013. Vol. 24 (3). P. 255–261.
  11. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations / D. Mitry, D. G. Charteris, B. W. Fleck et al. J. Br. J. Ophthalmol. 2010. Vol. 94 (6). P. 678–684.
  12. Sirman Ya. V., Preys N. I., Savitsky I. V., Badiuk N. S., Blavatska O. M., Hrytsan I. I., Tsyroviaz S. V. Dynamics of vasoconstrictor-vasodilation potential on the background of the development of experimental diabetic retinopathy / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 90-95.
- Вперше надійшла до редакції 03.01.2023 р.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7618007>

## **НИМОТОП ТА РИОДИПІН ПРИГНІЧУЮТЬ СУДОМНІ РЕАКЦІЇ ЗА УМОВ КІНДЛІНГ-ІНДУКОВАНОЇ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ**

**Вастьянов Р.С.**

*Одеський національний медичний університет, [rvastyanov@gmail.com](mailto:rvastyanov@gmail.com)*

## **НИМОТОП И РИОДИПИН ПОДАВЛЯЮТ СУДОРОЖНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ КИНДЛИНГ-ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА**

**Вастьянов Р.С.**

*Одесский национальный медицинский университет, [rvastyanov@gmail.com](mailto:rvastyanov@gmail.com)*

## **NIMOTOP AND RIODIPIN SUPPRESS SEIZURES IN CONDITIONS OF THE KINDLING MODEL OF EPILEPTOGENESIS**

**Vastyanov R.S.**

*Odessa National Medical University, [rvastyanov@gmail.com](mailto:rvastyanov@gmail.com)*

### **Summary/Резюме**

Taking into account the important role of voltage-gated calcium channels in epileptic activity (EpA) development, the influence of L-type calcium channel blockers in acute generalized EpA as well as in EpA in status epilepticus was previously studied. It's difficult to make far-reaching conclusions about the probable anticonvulsant activity of this class of calcium channel blockers without previously obtained data validating in a

model of chronic epileptogenesis adequate to the corresponding clinical condition. The aim of this work is to study the calcium channel blockade anticonvulsant efficacy in a picrotoxin-induced model of pharmacological kindling. Calcium channel blockers nimotop and riodipine were found to evaluate anticonvulsant effects in a kindling-induced model of chronic epileptogenesis. The anticonvulsant effect in this case was characterized by a seizure intensity decrease, a decrease in the number of mice with clonic-tonic seizures and their latency prolongation. It was established that nimotop and riodipine delay the picrotoxin-induced kindling development. Nimotop slows down the early stage of kindling formation and riodipine delays its final stages development. The data obtained are an experimental substantiation of the expediency of testing the clinical effects of this group of drugs.

**Key words:** *nimotop, riodipine, picrotoxin, kindling, chronic epileptic activity*

З урахуванням важливої ролі потенціал-залежних кальцієвих каналів у розвитку епілептичної активності (ЕпА) раніше було вивчено вплив блокаторів кальцієвих каналів L-типу за умов гострої генералізованої ЕпА, а також ЕпА при епілептичному статусі. Складно робити повноважні та далекосяжні висновки стосовно ймовірної протисудомної активності даного класу блокаторів кальцієвих каналів без перевірки отриманих раніше даних на моделі хронічного епілептогенезу, адекватній відповідному клінічному стану. Мета роботи - дослідження протисудомної ефективності блокади кальцієвих каналів за умов пікротоксин-індукованої моделі фармакологічного кіндлінгу. Виявлено, що блокатори кальцієвих каналів німотоп та ріодипін спричиняють протисудомні ефекти при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного епілептогенезу. Показано, що протисудомна дія німотопу та ріодипіну мала залежний від дози характер. Протисудомний ефект при цьому був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості мишей з клоніко-тонічними нападами та подовженням їхнього латентного періоду. Встановлено, що німотоп та ріодипін затримують розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу. Німотоп уповільнює формування ранньої стадії кіндлінгу, а ріодипін затримує його розвиток наприкінці формування цієї моделі хронічної ЕпА. Отримані дані ' експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів вказаної групи препаратів.

**Ключові слова:** *німотоп, ріодипін, пікротоксин, кіндлінг, хронічна епілептична активність*

С учетом важной роли потенциал-зависимых кальциевых каналов в развитии эпилептической активности (ЭпА) ранее было изучено влияние блокаторов кальциевых каналов L-типа при острой генерализованной ЭпА, а также при ЭпА при эпилептическом статусе. Сложно делать далеко идущие выводы относительно вероятной противосудорожной активности данного класса блокаторов кальциевых каналов без проверки полученных ранее данных на модели хронического эпилептогенеза, адекватной соответствующему клиническому состоянию. Цель работы – исследование противосудорожной эффективности блокады кальциевых каналов в условиях пикротоксин-индуцированной модели фармакологического киндлинга. Выявлено, что блокаторы кальциевых каналов нимотоп и риодипин оказывают противосудорожные эффекты при киндлинг-вызванной модели хронического эпилептогенеза. Противосудорожный эффект при этом был выражен снижением интенсивности судорог, уменьшением количества мышей с клонико-тоническими присту-

пами и удлинением их латентного периода. Установлено, что нимотоп и риодипин задерживают развитие пикротоксин-индуцированного киндлинга. Нимотоп замедляет формирование ранней стадии киндлинга, а риодипин задерживает его развитие в конце формирования. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности тестирования клинических эффектов указанной группы препаратов.

**Ключевые слова:** нимотоп, риодипин, пикротоксин, киндлинг, хроническая эпилептическая активность

### Вступ

З урахуванням важливої ролі потенціал-залежних кальцієвих каналів у розвитку епілептичної активності (ЕпА) [8] нами було вивчено вплив блокаторів кальцієвих каналів L-типу за умов гострої генералізованої ЕпА, а також ЕпА при епілептичному статусі [1, 2]. Будучи вторинним внутрішньоклітинним месенджером, іони кальцію беруть участь у здійсненні найважливіших внутрішньоклітинних процесів, у тому числі і синтез структурних і функціональних білків, вносячи тим самим свій внесок у здійснення патологічних пластичних процесів, що лежать в основі хронічного епілептогенезу [9].

Проте, складно робити повноважні та далекосяжні висновки стосовно ймовірної протисудомної активності даного класу блокаторів кальцієвих каналів без перевірки отриманих раніше даних на моделі хронічного епілептогенезу, адекватній відповідному клінічному стану. Подібною унікальною моделлю, яка відображає процеси ініціації, поступового розповсюдження по мозку та насамкінець формування хронічної ЕпА, є модель кіндлінга [4]. Вказана модель відома як така, за умов доцільно тестувати протисудомні ефекти потенційних антиепілептичних сполук [5, 6].

**Метою дослідження** є дослідження протисудомної ефективності блокади кальцієвих каналів за умов пикротоксин-індукованої моделі фармакологічного кіндлінгу.

### Матеріали і методи дослідження

Робота з експериментальними тваринами провадилася у відповідності до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах 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). Роботу з лабораторними тваринами проводили, дотримуючись норм проведення дослідів, прийнятих комісією з етики проведення експериментальних досліджень ОНМедУ, та правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.. Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 43 білих мишах лінії С5ВF6 масою від 20 до 25 г.

Кіндлінг відтворювали шляхом 24-денного введення пикротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина) підпороговою дозою [4]. Нимотоп ("Bayer Schering Pharma AG", Німеччина) та риодипін (ЗАО ННПЦ «Борщаговський», Україна) вводили в/очер за 15 хв до введення конвульсантів і застосовували лише активними дозами 1,0 мг/кг та 2,0 мг/кг [1, 2]. Досліджували ефекти блокаторів кальцієвих каналів у мишей зі сформованим кіндлінгом, а також його вплив на процес формування ПКТ-індукованого кіндлінгу.

Після ін'єкції ПКТ тварин поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові ка-



мери (10 см х 25 см х 30 см) і спостерігали в середньому протягом 45 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою б-бальною шкалою [4]. У кожній дослідній групі було по 7 тварин, у контрольній групі – 6 мишей та у кіндлінговій групі було 9 мишей.

Отримані результати обробляли статистично із застосуванням параметричного критерію одноваріантної АНОВИ, який супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулліза. При обчислюванні ординальних значень застосовували непараметричний критерій Крушквал-Валліса.  $p < 0.05$  вважали мінімальною статистичною вірогідністю.

### Результати дослідження та їх обговорення

Судомні реакції в мишей, індуковані введеннями конвульсанту через 24 год після останньої, 24-ї ін'єкції ПКТ, були виражені генералізованими клоніко-тонічними нападами у 100% тварин, з розвитком післянападової депресії та вегетативними розладами, а також з розвитком повторних судом у 3 мишей (таблиця).

Після введення німотопу та рідипіну в мінімальних дозах вираженість судомних реакцій у тварин була співставною з таким показником у кіндлінгових тварин мишей ( $p > 0,05$ ). Латентний період пікротоксин-індукованих генералізованих судом у кіндлінгових мишей розрізнявся з відповідним показником у кіндлінгових тварин без введення блокаторів кальцієвих каналів на 9,8% (у випадку німотопу) та на 6,3% (у випадку рідипіну; в обох випадках  $p > 0,05$ ).

При введенні німотопу максимальною (2,0 мг/кг) дозою реєстрували виражене зменшення інтенсивності кіндлінг-спричинених судом ( $p < 0,01$ ). За таких умов генералізовані судомні напади реєстрували у 2 тварин із 7, повторні напади були відсутні ( $p < 0,05$ ). Пікротоксин-індуковані судоми в кіндлінгових мишей при цьому розвивалися в середньому через  $19,7 \pm 1,8$  хв, що на 37,8 % перевищувало відповідний показник у кіндлінгових тварин без введення німотопу ( $p < 0,01$ ).

Рідипін дозою 2,0 мг/кг також викликав суттєве (на 30%) збільшення латентного періоду перших судом ( $p < 0,01$ ). В цих умовах генералізовані судомні прояви також реєструвалися лише в 2 мишей із 7, а інтенсивність генералізованих кіндлінгових судом була менше відповідного показника у кіндлінгових мишей без введення рідипіну в обох випадках ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

Вплив німотопу та рідипіну на вираженість пікротоксин-індукованих кіндлінгових судом

Групи щурів, кількість тварин	Число щурів з судомами інтенсивністю						P, порівняно з контролем	Латентний період судомних реакцій, M ± m, хв.
	0	1	2	3	4	5		
Контроль, n = 6	0	0	0	1	4	1	-	20,4 ± 2,1
Кіндлінг, n = 9	0	0	0	0	6	3	-	14,3 ± 1,6**
Кіндлінг + німотоп (1,0 мг/кг), n = 7	0	0	0	2	5	0	> 0,05	15,7 ± 1,6
Кіндлінг + німотоп (2,0 мг/кг), n = 7	0	0	2	3	2#	0	< 0,01	19,7 ± 1,8@@
Кіндлінг + рідипін, (1,0 мг/кг), n = 7	0	0	0	3	4	0	> 0,05	13,4 ± 1,4
Кіндлінг + рідипін, (2,0 мг/кг), n = 7	0	0	1	4	2#	0	< 0,05	18,6 ± 1,8@@

Примітка: вірогідні розбіжності інтенсивності судом обраховували за допомогою статистичного критерію Крушквал-Валліса.

\* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  — вірогідні розбіжності латентного періоду судом порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі мишей (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

@ —  $P < 0,05$ , @@ —  $P < 0,01$  — вірогідні розбіжності латентного періоду судом порівняно з аналогічними показниками у кіндлінгових мишей (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

# —  $P < 0,05$  — вірогідні розбіжності числа щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами порівняно з такими показниками у кіндлінгових тварин (статистичний критерій Крушквал-Валліса).

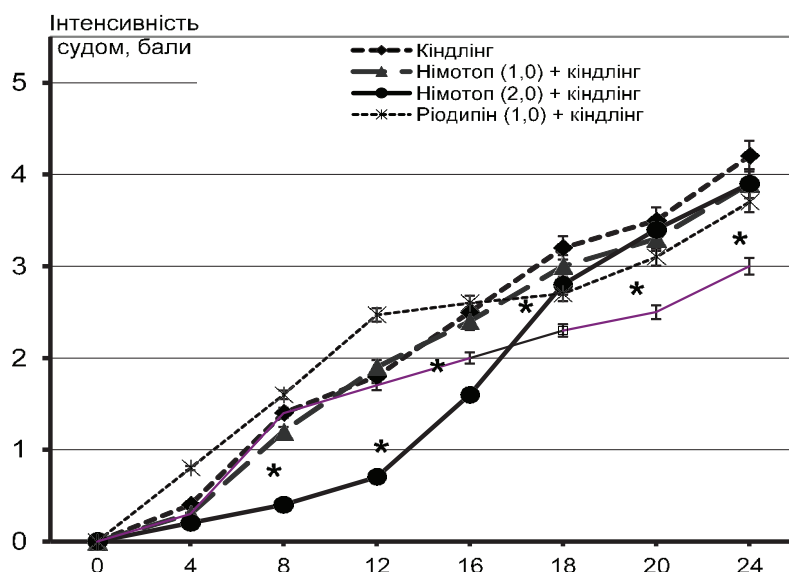


Рис. Вплив німотопу та ріодипіну розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу

Позначення: за віссю абсцис - 0-24 - дні введення пікротоксину.

Примітка: \* -  $p < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових тварин (АНОВА критерій, який у випадку вірогідності супроводжувався Ньюман-Кулліз критерієм).

дозою дослідженні їх впливу на розвиток кіндлінг-спричиненої ЕпА не виявили суттєвих відмінностей у досліджуваних показниках ( $p > 0,05$ ; Рис.).

При введенні німотопу (2,0 мг/кг) середня інтенсивність судомних реакцій на 8-й, 12-й та на 16-й добах досліду дорівнювала  $0,4 \pm 0,1$ ,  $0,7 \pm 0,1$  бали та  $1,6 \pm 0,2$  бали, відповідно, що виявилось менше таких показників у групі кіндлінгових тварин без введення цієї сполуки (в усіх випадках  $p < 0,05$ ). У мишей, яким вводили ріодипіну дозою 2,0 мг/кг, протягом 18-24 діб досліду інтенсивність судом були менше таких контрольних показників (в усіх випадках  $p < 0,05$ ; Рис.).

Таким чином, отримані дані свідчать про розвиток протисудомних ефектів за умов блокади кальцієвих каналів при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного епілептогенезу. Протисудомний ефект при цьому був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості щурів з клоніко-тоніч-

ними нападами та подовженням їхнього латентного періоду. Проте, максимальної вираженості в аспекті протисудомної дії було досягнуто при застосуванні обох сполук максимальною дозою.

Цікаво, що ці дані були доповнені фактичним результатами, які віддзеркалюють затримку під впливом блокувальних кальцієвих каналів розвитку ПКТ кіндлінгу. Дещо несподівано виявилось, що німотоп уповільнює формування ранньої стадії ПТК-індукованого кіндлінга, а ріодипін затримує його розвиток наприкінці формування цієї моделі хронічної ЕпА. Подібні ефекти, разом із виявленим протисудомним впливом на генералізовані кіндлінг-індуковані судоми, свідчать про вплив німотопу та ріодипіну на різні механізми епілептогенезу [4]. Важливо також, що ці впливи блокувальних кальцієвих каналів спричиняють за умов різної вираженості активності як патологічної епілептичної, так і антиепілептичної системи [3, 8].

Отримані дані разом із тими, що



отримані раніше [x2], висвітлюють повний спектр протисудомної активності в разі блокади функціональної активності вольт-залежних кальцієвих каналів – від гострої генералізованої до різних типів хронічної ЕпА. Це вважаємо експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів вказаної групи препаратів. Ймовірним напрямком подальших наукових досліджень можуть бути низки дослідів із визначенням потенційної протисудомної ефективності в разі сумісного застосування блокаторів кальцієвих каналів з традиційними антиепілептичними препаратами, що має бути вагомим внеском у клінічну епілептологію.

#### Висновки

1. Блокатори кальцієвих каналів німотоп та ріодипін спричиняють протисудомні ефекти при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного епілептогенезу.
2. Протисудомна дія німотопу та ріодипіну мала залежний від дози характер. Протисудомний ефект при цьому був виражений зменшенням інтенсивності судом, зменшенням кількості мишей з клоніко-тонічними нападами та подовженням їхнього латентного періоду
3. Німотоп та ріодипін затримують розвиток пікротоксин-індукованого кіндлінгу. Німотоп уповільнює формування ранньої стадії кіндлінгу, а ріодипін затримує його розвиток наприкінці формування цієї моделі хронічної ЕпА.
4. Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів вказаної групи препаратів.
5. Ймовірним напрямком подальших наукових досліджень можуть бути низки дослідів із визначенням потенційної протисудомної ефективності в разі сумісного застосування блокаторів кальцієвих каналів з традиційними антиепілептичними препаратами, що має бути вагомим внеском у клінічну епілептологію

#### Література

1. Вастьянов Р.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов на перебіг хронічної судомної активності за умов відтворення епілептичного статусу / Р.С. Вастьянов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2022. - №3(69). – С. 92-101.
2. Вастьянов Р.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов на вираженість гострих генералізованих судом / Р.С. Вастьянов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2022. - №4(70). – С. 71-81.
3. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство. – 2009. - 512 с.
4. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.
5. Locher W. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Lüscher, H. Potschka, S.M. Sisodiya, A. Vezzani // Pharmacol Rev. – 2020. – Vol. 72, N 3. – P. 606-638
6. 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.
7. Shandra AA. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / AA 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.
8. Xu J.H. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy / J.H. Xu, F.R. Tang // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N9. – P. 2735.
9. Zang K. The Large Conductance Calcium- and Voltage-activated Potassium Channel (BK) and Epilepsy / K. Zang, Y. Zhang, J. Hu, Y. Wang // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2018. – Vol. 17, N4. – P. 248-254.

### References

1. Vastyanov R.S. Vplyv blokatoriv kalin<sup>o</sup> tsiyevykh kanaliv na perebih khronichnoyi sudomnoyi aktyvnosti za umov vidtvorennya epileptychnoho statusu. Aktualn<sup>o</sup> ni problemy transportnoyi medytsyny. 2022; 3(69): 92-101 [In Ukrainian].
2. Vastyanov R.S. Vplyv blokatoriv kalin<sup>o</sup> tsiyevykh kanaliv na vyrazhenist<sup>o</sup> hostrykh heneralizovanykh sudom. Aktualn<sup>o</sup> ni problemy transportnoyi medytsyny. 2022; 4(70): 71-81 [In Ukrainian].
3. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy / Ye.I. Gusev, G.N. Kryzhanovskiy (Eds.). M : OOO "Meditsinskoye informatsionnoye aginstvo", 2009: 512 [In Russian].
4. Shandra AA, Godlevsky LS, Brusentsov AI. Kindling i epilepticheskaya aktivnost'. Odessa : Astroprint, 1999: 191 [In Russian].
5. Loscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Pharmacol Rev. 2020; 72(3): 606-638.
6. Shandra AA, Mazarati AM, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. Epilepsia. 1996; 37(3): 269-274.
7. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. Singapore : Research Signpost, 2009: 99-120.
8. Xu JH, Tang FR. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy. Int J Mol Sci. 2018;19(9): 2735.
9. Zang K, Zhang Y, Hu J, Wang Y. The Large Conductance Calcium- and Voltage-activated Potassium Channel (BK) and Epilepsy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018;17(4): 248-254.

*Вперше надійшла до редакції 05.01.2023 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*