
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (95)
(квітень - червень)

Одеса 2022

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Дніпро), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), В. В. Огоренко (Дніпро), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору **20.06.2022** р. Підписано до друку **24.06.2022** р. Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

20. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):656-663.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.

21. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M, Wells D. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet.* 2013 Sep;132(9):1001-13. doi: 10.1007/s00439-013-1309-0.

Робота надійшла в редакцію 05.04.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.8-009.12-008.6-036.12-06 : 616.89-008.454]-092

DOI <https://zenodo.org/record/6984213>

I. О. Остапенко

ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Одеський національний медичний університет

ORCID /Ihor Ostapenko 0000-0002-0643-7428

Summary. Ostapenko I. O. **INFLUENCE OF BRINTELLIX ON MEMORY AND LEARNING PROCESSES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME.** - *Odessa National Medical University, vipboss0007@gmail.com.* Epilepsy is a chronic, prone to progression neuropsychiatric disease of various etiologies which manifests itself in the form of paroxysmal and more or less persistent mental disorders. According to numerous chronic epilepsy complications a significant number of episodes of behavioral disorders associated with the course of this disease were noted. Clinical observations show depressive disorders predominance in epilepsy. The approach of depression treatment in patients with epilepsy is currently underdeveloped. The aim of the study is to determine the efficacy of brintellix use together with traditional anticonvulsants in conditions of picrotoxin-induced chronic convulsive syndrome in terms of mnestic disorders restoration. The authors came to the conclusion about the cognitive disorders progressive formation in rats in picrotoxin-induced chronic convulsive syndrome dynamics as well as at the postkindling stage. Memory dysfunctions in kindling rats are registered starting from convulsant 18th administration in the form of learning process deterioration as well as a both short- and long-term memory pronounced suppression. The authors note that pronounced mnestic dysfunctions are a cognitive component of the depressive state in chronic epileptogenesis. Mnestic disorders characteristic for chronic convulsive syndrome and postkindling restoration was achieved with the anticonvulsant drug Valproic Acid and the multimodal antidepressant Brintellix combined use. The data obtained are an experimental background of a correctly designed and proposed scheme for cognitive disorders in chronic convulsive syndrome pharmacological correction.

Key words: epilepsy, depression, kindling, learning, memory, cognitive impairment, brintellix, valproic acid, pathogenetic correction

Реферат. Остапенко І. О. **ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ.** Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійкими психічними порушеннями. Враховуючи численні ускладнення при хронічній епілепсії, відмічено значну кількість епізодів порушення поведінки, пов'язані з перебігом основного захворювання. В клінічних спостереженнях показано переважання при епілепсії депресивних розладів. Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. Метою дослідження є визначення ефективності застосування брінтелліксу на тлі традиційного протисудомного лікування за умов пікротоксин-індукованого хронічного судомного синдрому в аспекті відновлення мнестичних порушень. Автори дійшли висновку стосовно прогресивного формування когнітивних розладів у щурів в динаміці відтворення пікротоксин-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу. Мнестичні дисфункції у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті. Автори наголошують на тому, що виражені мнестичні дисфункції є когнітивним компонентом депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу. Доведено відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту брінтелліксу. Отримані дані є експериментальним підґрунтям вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі.

Ключові слова: епілепсія, депресія, кіндлінг, навчання, пам'ять, когнітивні порушення, брінтеллікс, вальпроєва кислота, патогенетична корекція

Реферат. Остапенко И. О. **ВЛИЯНИЕ БРИНТЕЛЛИКСА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПАМЯТИ И ОБУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА.** - *Одесский национальный медицинский университет, vipboss0007@gmail.com.* Эпилепсия – хроническое, склонное к прогрессированию нервно-психическое заболевание различной этиологии, которое проявляется в виде пароксизмальных и более или менее стойких психических нарушений. Учитывая многочисленные осложнения при хронической эпилепсии, отмечено значительное количество эпизодов нарушения поведения, связанных с течением основного заболевания. В клинических наблюдениях показано преобладание депрессивных расстройств при эпилепсии. Подход к лечению депрессии у больных эпилепсией в настоящее время недостаточно разработан. Целью исследования является определение эффективности применения бринтелликса на фоне традиционного противосудорожного лечения в условиях пикротоксин-индуцированного хронического судорожного синдрома в аспекте восстановления мнестических нарушений. Авторы пришли к выводу о прогрессивном формировании когнитивных расстройств у крыс в динамике воспроизведения пикротоксин-вызванной модели хронического судорожного синдрома, а также на стадии посткиндинга. Мнестические дисфункции у кинлинговых крыс проявляются, начиная с 18-го введения конвульсанта, в виде ухудшения процесса обучения, а также в выраженном ослаблении кратко- и долговременной памяти. Авторы отмечают, что выраженные мнестические дисфункции являются когнитивным компонентом депрессивного состояния в условиях хронического эпилептогенеза. Доказано восстановление мнестических нарушений, характерных для хронического судорожного синдрома и посткиндинга, при комплексном применении противосудорожного препарата вальпроєвой кислоты и мультимодального антидепрессанта бринтелликса. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием верно составленной и предложенной схемы фармакологической коррекции когнитивных расстройств при хроническом судорожном синдроме.

Ключевые слова: эпилепсия, депрессия, киндлинг, обучение, память, когнитивные нарушения, бринтелликс, вальпроєвая кислота, патогенетическая коррекция

Вступ. Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійкими психічними порушеннями [3, 6, 9, 11]. Клінічна симптоматика цього поліетиологічного захворювання характеризується різноманіттям нейробіологічних, нейропсихологічних, патофізіологічних та соціальних проявів. Захворюваність на епілепсію в різних країнах коливається від 49 до 100 випадків на 100000 населення [5] та є декілька вище в країнах Східної Європи та розвиваючихся країнах [23]. Частота захворюваності на хронічну епілепсію становить від 1 на 200 пацієнтів [13] до 4-10 на 1000 пацієнтів [15]. Щорічно фіксується 50-70 випадків на 100 тис. населення.

Враховуючи численні ускладнення при хронічній епілепсії, можливість розвитку епілептичного статусу, мимовільних відстрочених судом, частий розвиток фармакорезистентних форм захворювання та інші особливості цієї патології, окремі автори відмічають значну кількість епізодів порушення поведінки, пов'язані з перебігом основного захворювання. Так, показано, що в пацієнтів із хронічною епілепсією відмічаються приступи люті та депресії [12, 14]. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому не діагностованими та нелікованими [14].

В клінічних спостереженнях показано переважання при епілепсії депресивних розладів [21, 31]. Протягом першого року перебігу захворювання серед коморбідних захворювань або патологічних станів най частіше спостерігаються депресивні розлади [16]. При обстеженні дорослих пацієнтів і дітей з епілепсією та супутніми депресивними розладами, вираженість яких вимагала обов'язкового лікування, було виявлено, що впродовж одного року до моменту початку симптоматичної терапії у 63% хворих із досліджуваного контингенту відмічалися спонтанні депресії, а у 54% - ятрогенні депресії [22]. При спеціальному клінічному обстеженні 44 хворих на епілепсію дітей у 26% з них було виявлено не діагностовані та неліковані симптоми депресії [17].

Показано, що поширеність депресії у хворих на епілепсію становить від 11,2 до 60,0% [10, 24], що суттєво вище, ніж у загальній популяції (2-4 %).

Однак афективна симптоматика у формі депресії у хворих на епілепсію зустрічається досить часто, але на практиці ці стани виявляються рідко через розмитість їх клінічних та психопатологічних проявів. Особливий клінічний інтерес становлять симптоми депресії, що виникають в інтеріктальному періоді (інтеріктальна депресія), оскільки вони впливають на якість життя пацієнта. У хворих на епілепсію депресія найчастіше починається з розмитої різноманітної симптоматики. Загалом виділяють такі основні симптоми: лабільні депресивні симптоми у вигляді депресивного настрою та анергії, страху, тривоги, больову симптоматику, інсомнію та імовірно «специфічні» симптоми у вигляді пароксизмальної дратівливості та ейфорії, власне депресію, зниження апетиту та лібідо пам'яті та уваги [4, 7].

Фахівці впевнені, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення судомних розладів та провокують розвиток епілепсії [18, 28]. Це підтверджується підсиленням вираженості судом та їх частоти у хворих на епілепсію внаслідок перенесеного стресу, а також тим, що судомні реакції можуть бути мінімізовані проведеним психіатричним антистресовим лікуванням [28]. До вказаного вище слід додати, що депресія є чинником, який робить важчим перебіг епілепсії [25], ускладнює прогноз основного захворювання [26], а також спричиняє зростання частоти суїцидальних спроб у хворих на цю патологію [19, 28].

Отже, враховуючи наведені вище дані, формування та наявність депресивних порушень поведінки у хворих на епілепсію є важливими критеріями формування фармакорезистентних форм захворювання, потяжеління його перебігу, а також чинником ризику для життя, зважаючи на високі показники суїцидальних спроб за цих умов. Через це важливою клінічною проблемою є підвищення якості діагностики та ефективності лікування депресивних порушень поведінки у хворих на епілепсію, що, окрім контролю за емоціональним станом пацієнтів, дозволить мінімізувати частоту судомних нападів та вираженість їх проявів.

Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. Опубліковано поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з

епілепсією та депресією. Це пов'язано з тим, що з лікуванні таких хворих необхідно враховувати безліч чинників, насамперед взаємодія протиепілептичних препаратів і антидепресантів.

Вибір препарату для корекції симптомів депресії залежить від застосовуваних протиепілептичних препаратів, режиму терапії, можливої взаємодії протиепілептичних препаратів та антидепресанту.

Нам здається, що дослідження основних варіантів формування депресивних порушень поведінки при епілепсії є важливим завданням, на підставі якого можна буде покращити якість діагностики даного типу порушень поведінки. Подібні дослідження за експериментальних умов є дуже рідкими [20], що буде корисним в аспекті вивчення патогенетичних механізмів виникаючих порушень поведінки.

При проведенні одного із блоків наших експериментальних дослідів ми вирішили обрати в якості перспективної фармакологічної сполуки, яка на тлі традиційного протисудомного лікування сприятиме розвитку антидепресивного ефекту при відтворенні моделі хронічного епілептогенезу, мультимодальний антидепресант брінтеллікс (БРТ), якому додатково до антидепресивного притаманні притотривожний та прокогнітивний ефекти, зниження обесивності та компульсивності, а також суїцидальності [8].

Метою дослідження є визначення ефективності застосування брінтелліксу на тлі традиційного протисудомного лікування за умов пікротоксин-індукованого хронічного судомного синдрому в аспекті відновлення мнестичних порушень, які ми обрали одним із проявів депресивного стану при застосованій моделі хронічного епілептогенезу.

Матеріали і методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 150 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх містили у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60% та температурою $22\pm 1^\circ\text{C}$. Робота з експериментальними тваринами провадилася відповідно 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). Утримання експериментальних тварин зовні дослідів, а також протягом дослідів відповідало загальноприйнятим нормам. Евтаназію тварин здійснювали з урахуванням положень, регламентованих додатком №8 ("Правила гуманного обігу з лабораторними тваринами") "Санітарних правил по обладнанню, устаткуванню й змісту експериментально-біологічних клінік (віваріїв)" (№1045-73) [1]. Теперішню роботу було ухвалено комісією ОНМедУ по етичному проведенню експериментальних досліджень (протокол № 17 К від 15.11.2021 р.).

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; з порошку готували 0,5 % розчин), розчиненого у 0,9% фізіологічному розчині NaCl, підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг [9]. Дослідження умовно-рефлекторної поведінки щурів здійснювали протягом 4 інтервалів часу – після 12-го введення конвульсанту (стадія формування хронічного судомного синдрому), після 18 введення ПКТ (стадія розвиненого хронічного судомного синдрому), після 24 введення ПКТ (завершений фармакологічний кіндлінг), після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга (38 доба дослідів, стадія посткіндлінгу)[29].

Виділяли наступні групи щурів. 1 група – контрольні тварини (n=6), яким в/очер вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl. 2 група – кіндлінгові щури (в одній із стадій кіндлінгу n=6. 3 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили вальпроєву кислоту (ВПК; "Sigma-Aldrich", Німеччина; 100 мг/кг, в/очер). 4 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили дифенілгидантоїн (ДФГ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; 100 мг/кг, в/очер). 5 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили фенобарбітал (ФБ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; 5,0 мг/кг, в/очер). 6 група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили брінтеллікс (БРТ; "Lundbeck", Данія; 5,0 мг/кг, п/шкірно). 7 група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно

вводили ВПК та БРТ. 8 група – кіндлінгові шури (n=6), яким сумісно вводили ДФГ та БРТ. 9 група – кіндлінгові шури (n=6), яким сумісно вводили ФБ та БРТ. Вказані препарати розчиняли в 5% розчині метилцелюлози (Methocel, “Serva”, Німеччина) та вводили за 60 хв до тестуючої ін’єкції ПКТ.

Дослідження мнестичних функцій у кіндлінгових шурів здійснювали формуванням у них умовних реакцій активного уникнення (УРАУ) в прямокутній камері (50x15 см) з металевими стінками заввишки 40 см і металевою підлогою, підключеним до джерела подачі електричного струму. Камера була розділена на 2 однакові частини (по 25x15 см кожна) стінкою з дверкою, яка опускалася вручну. У кожному відсіку були встановлені лампи потужністю 20 Вт. В якості умовного сигналу (УС) використовували включення світла. Безумовним сигналом (БС) служив електричний струм силою 0.5-0.8 мА, який підводили через металеву підлогу [1].

Щурам протягом 5 хв надавали можливість вивчити камеру в умовах відкритої дверці та вимкненого світла. Потім дверцята закривали. Через 20 сек світло включали в тій частині, де знаходилася тварина, і дверцята відкривали. Через 5 сек на підлогу в освітленому відсіку подавали електричний струм, який не відключали до тих пір, поки тварина не переходила до темного відсіку камери. Як тільки шур переходив до темного відсіку камери, дверцята закривали і припиняли дію умовного і безумовного сигналів. Після зміненого міжсигнального інтервалу (30-90 сек) включали світло в темній частині камери, дверцята відкривали, і змушували тварину перейти на протилежний бік, після чого повторювали вищенаведену послідовність подій. Навчання тривало доти, поки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовно використаних УС.

Збереження навичку в пам’яті перевіряли через 24 год (короткострокова пам’ять) і через 7 днів (довгострокова пам’ять) аналогічним чином, тобто шляхом пред’явлення спочатку умовного, а потім і безумовного сигналів. Подібну комбінацію сигналів повторювали доти, поки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовних використань УС.

В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження», який розраховували як різницю між кількістю суміщень УС і БС, необхідних для виникнення навичку, і кількістю суміщень, необхідних для відтворення навичку через добу, розділене на кількість суміщень, потрібне для виникнення навичку [1].

Фармакологічні сполуки, ефекти яких досліджували, вводили за 30 хв до формування УРАУ (перша доба дослідів кіндлінгових шурів - процес навчання), за 30 хв до відтворення УРАУ через 24 год (друга доба дослідів - короткострокова пам’ять) і за 30 хв до відтворення УРАУ через тиждень (восьма доба дослідів - довгострокова пам’ять). Тваринам контрольної групи в такі ж термінові інтервали вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl в аналогічному об’ємі.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулліса, та непараметричного критерію Крушквал-Валліса. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Навчання

Тваринам спочатку пред’являли умовний подразник, а через 5 сек - безумовний. Після серії ударів електричним струмом тварина спочатку завмирала, а потім намагалася втекти від електричних ударів. Спочатку щурам контрольної групи було потрібно 20-25 сек для досягнення мети, після чого час пробіжки скорочувався. Розвивалася реакція випередження - після пред’явлення умовного подразника тварина переходило на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ.

Починаючи з 18-ї ін’єкції конвульсанту число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, було на 29% більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$, Рис. 1). Досліджуваний показник з терміном відтворення патологічного стану прогресивно зростав і сягав максимальних значень в стадії посткіндлінгу - $39,7 \pm 3,6$, що суттєво перевищувало

аналогічні контрольні показники ($p < 0.01$).

Простежується, що кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, також поступово збільшувалася по мірі відтворення моделі фармакологічного кіндлінгу. Так, досліджуваний показник вже на 18-й добі досліді дорівнював 10.6 ± 1.1 , що в 1.5 рази перевищувало відповідний показник в контрольній групі ($P < 0.05$), а в стадії посткіндлінгу був рівний 16.3 ± 1.7 , що в 2.3 рази було більше, ніж в контрольних вимірюваннях ($P < 0.01$, Рис. 1).

Аналогічна динаміка суттєвого погіршення довгострокової пам'яті нами простежена в динаміці формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому (Рис. 1).

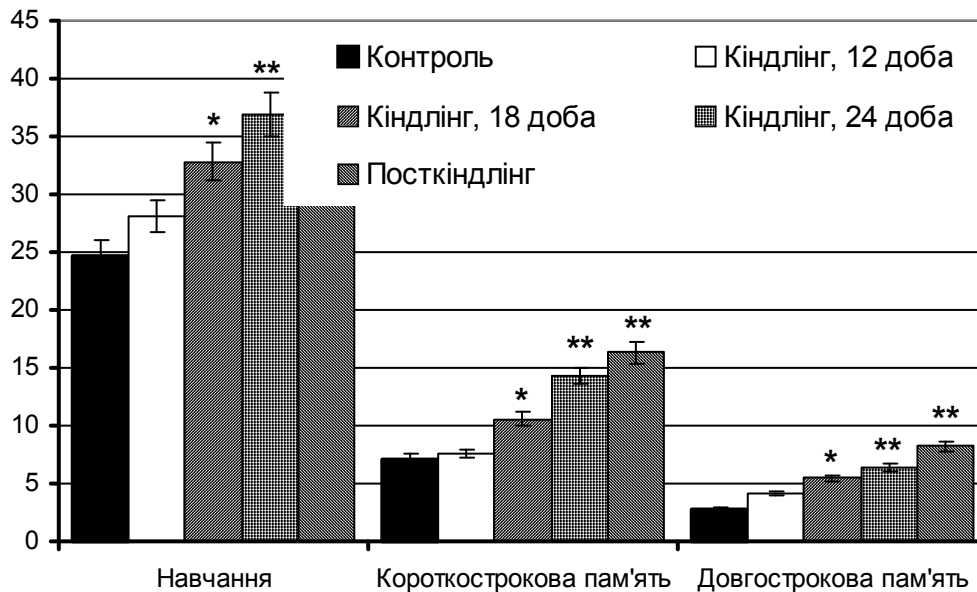


Рис. 1. Формування умовної реакції активного уникнення, короткострокової і довгострокової пам'яті в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу

Позначення: за віссю абсцис – кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ

За віссю ординат – термінові інтервали досліді: 1 год – навчання; 1 доба – короткострокова пам'ять; 7 доба – довгострокова пам'ять.

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів (контрольна група; АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

2. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на 12-й добі досліді (формування хронічного судомного синдрому)

Результати дослідження процесів вироблення УРАУ (процес навчання), а також коротко- та довгострокової пам'яті на 12-й добі відтворення ПКТ-індукованого кіндлінгу, а також вплив на досліджувані мнестичні процеси БРТ на тлі застосування протисудомних препаратів – ВПК,ДФГ та ФБ подані в таблиці 1.

Чітко простежується тенденція погіршення процесу вироблення УРАУ, а також коротко- та довгострокової пам'яті на 12-й добі відтворення кіндлінгу і відсутність впливу на досліджувані процеси роздільного та сумісного введення БРТ, ВПК,ДФГ і ФБ (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті на 12-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю, n=6	28.1±2.5	7.6±1.2	4.1±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю + ВПК, n=6	28.3±2.4	7.4±1.3	4.1±0.5
Кіндлінг, 12 доба дослідю + ДФГ, n=6	27.9±2.6	7.3±1.1	4.2±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю + ФБ, n=6	27.6±2.5	7.6±1.2	4.1±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю + БРТ, n=6	26.6±2.3	7.4±1.1	3.4±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю + ВПК+БРТ, n=6	26.9±2.4	7.2±1.2	3.8±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю + ДФГ+БРТ, n=6	26.7±2.6	7.2±1.3	3.7±0.4
Кіндлінг, 12 доба дослідю + ФБ+БРТ, n=6	26.8±2.5	7.3±1.2	3.8±0.4

3. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на 18-й добі дослідю (розвинений хронічний судомний синдром)

Після 18-го введення конвульсанту число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, на 33% було більше, ніж такий показник в контролі ($P<0.05$, Табл. 2). Введення кіндлінгових шурам ВПК, ДФГ та ФБ сприяло тому, що досліджуваний показник розрізнявся з таким у кіндлінгових шурав на 7.6%-11.9% ($p>0.05$).

Таблиця 2

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті на 18-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослідю, n=6	32.8±3.1*	10.6±1.1*	5.5±0.5*
Кіндлінг, 18 доба дослідю + ВПК, n=6	28.9±2.9	8.8±1.0	4.2±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослідю + ДФГ, n=6	30.3±3.0	9.9±1.1	4.8±0.5
Кіндлінг, 18 доба дослідю + ФБ, n=6	29.4±2.9	9.3±1.0	4.5±0.5
Кіндлінг, 18 доба дослідю + БРТ, n=6	26.1±2.5#	8.1±1.1	4.0±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослідю + ВПК+БРТ, n=6	25.6±2.5#	7.6±1.0#	4.1±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослідю + ДФГ+БРТ, n=6	27.3±2.6	7.9±1.0	4.2±0.4
Кіндлінг, 18 доба дослідю + ФБ+БРТ, n=6	27.1±2.7	8.7±0.9	4.1±0.4

Примітки: * - $P<0.05$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Куллз критерій)

Після введення БРТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало 26.1±2.5, що виявилось співставним з відповідним показником в контрольній групі шурав та було на 20.4% менше, ніж в групі у кіндлінгових шурав без лікування ($P<0.05$). За умов сумісного введення БРТ з протисудомними препаратами лише в разі комбінації БРТ+ВПК величина досліджуваного показника виявилась на 22% менше, ніж відповідний показник в групі кіндлінгових шурав без лікування ($P<0.05$). Ми бачимо тенденцію підвищення ефективності лікувального комплексу БРТ+ВПК порівняно з такою в разі окремого введення ВПК, але цей показник в'явся невірорідним ($P>0.05$).

На 18-й добі досліду кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, збільшилася навіл порівняно з таким контрольним показником ($p < 0.05$, табл. 2). За таких умов лише після сумісного введення БРТ та ВПК кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилася на 28.3% менше, ніж такий показник в групі кіндлінгових щурів без лікування ($P < 0.05$). У щурів решти груп на стадії розвиненого кіндлінгу намагання зменшити кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилися співставними з таким показником в групі кіндлінгових щурів без лікування ($P > 0.05$).

На 18-й добі реєстрували дворазове зростання кількості суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 дів з моменту вироблення умовного рефлексу, що свідчить про виражене погіршення довготривалої пам'яті ($p < 0.05$, табл. 2). Результати, відображені в таблиці, демонструють відсутність позитивного мнестичного ефекту в разі роздільного та сумісного введення БРТ з традиційно застосованими протисудомними препаратами ($P > 0.05$).

3. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на 24-й добі досліду (сформований хронічний судомний синдром)

Після 24-го введення ПКТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилася в 1.5 рази більше, ніж такий показник в контролі ($P < 0.01$, Табл. 3). За умов роздільного та сумісного введення БРТ та ВПК, а також при сумісному введенні БРТ та ФБ за вказаних модельних умов було досягнуто суттєвий позитивний когнітивний ефект, який був виражений у значному зменшенні кількості суміщень УС і БС, які виявилися необхідним для виникнення УРАУ ($P < 0.05$).

Таблиця 3

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у кіндлінгових щурів

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Кіндлінг, 24 доба досліду, n=6	36.9±3.3**	14.3±1.5**	6.4±0.6**
Кіндлінг, 24 доба досліду + ВПК, n=6	29.7±2.8#	10.6±1.1#	5.5±0.5*
Кіндлінг, 24 доба досліду + ДФГ, n=6	33.5±3.2*	12.4±1.1*	5.9±0.5**
Кіндлінг, 24 доба досліду + ФБ, n=6	31.2±2.9*	11.3±1.1*	5.8±0.6*
Кіндлінг, 24 доба досліду + БРТ, n=6	27.6±2.6#	8.3±0.8#	3.4±0.4#
Кіндлінг, 24 доба досліду + ВПК+БРТ, n=6	26.6±2.6##	8.1±0.7#	3.2±0.4##
Кіндлінг, 24 доба досліду + ДФГ+БРТ, n=6	31.6±3.1*	11.2±1.1*	4.8±0.5*
Кіндлінг, 24 доба досліду + ФБ+БРТ, n=6	29.5±2.8#	10.4±1.0#	5.1±0.5

Примітки: * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин

– $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили брінтеллікс (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Аналогічна позитивна дія роздільного та сумісного введення БРТ та ВПК, а також сумісного введення БРТ та ФБ була зареєстрована при тестуванні ефективності короткострокової пам'яті у кіндлінгових щурів ($P < 0.05$).

У кіндлінгових щурів число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 дів з моменту вироблення умовного рефлексу, в 2.3 рази перевищувало відповідний контрольний показник ($P < 0.01$, табл. 3). Величина досліджуваного показника в разі окремого введення БРТ та його комбінації з ВПК дорівнювала 3.4±0.4 та 3.2±0.4, відповідно, що виявилася співставним з таким показником в контрольних вимірюваннях та

удвічі менше порівняно з відповідним показником у кіндлінгових щурів без лікування ($P<0.05$).

4. Вплив брінтелліксу на мнестичні функції на стадії посткіндлінгу

Результати цієї частини досліджень зведені у таблицю 4. Простежується ситуація з суттєвим погіршенням мнестичних функцій щурів протягом двотижневого безсудомного інтервалу по закінченню кіндлінга – так званого періоду посткіндлінгу ($P<0.05$).

Чітко видно, що під впливом окремого та сумісного введення БРТ та ВПК досягається ефект нормалізації процесу навчання, а також вираженості короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів на стадії посткіндлінгу ($P<0.05$). Також простежується тенденція підвищення ноотропної активності в разі сумісного введення БРТ та ВПК, але статистичної вірогідності ці показники не набувають.

5. Вплив брінтелліксу на показник «Збереження»

Відносні величини інтегрального показника «збереження», який дозволяє оцінити вплив сполуки на збереження навику (енграми), подані на Рис. 2. Величина «збереження» під впливом введення БРТ та сумісного введення БРТ і ВПК була істотно більшою, ніж в контролі, у кіндлінгових щурів та в стадії посткіндлінга ($p<0.05$).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про прогресивне формування когнітивних розладів в динаміці відтворення ПКГ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу.

Таблиця 4

Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у щурів стадії посткіндлінгу

Дослідні групи, застосовані сполуки,	Кількість сумішень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
Контроль, n=6	24.6±2.4	7.1±1.0	2.8±0.4
Посткіндлінг, 38 доба дослід, n=6	39.7±3.6**	16.3±1.7*	8.2±0.7**
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ВПК, n=6	30.1±3.1#	10.9±1.1#	5.3±0.5#
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ДФГ, n=6	33.7±3.2*	12.1±1.1*	5.6±0.6*
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ФБ, n=6	32.4±3.2*	11.6±1.2*	5.8±0.6*
Посткіндлінг, 38 доба дослід + БРТ, n=6	26.8±2.7##	7.8±0.8##	3.2±0.5##
Посткіндлінг, 38 доба дослід+ВПК+БРТ, n=6	26.1±2.6##	7.9±0.9#	3.7±0.4##
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ДФГ+БРТ, n=6	31.2±3.1	11.1±1.1	5.5±0.5*
Посткіндлінг, 38 доба дослід + ФБ+БРТ, n=6	30.6±3.1#	11.2±1.1	5.4±0.5

Примітки: * - $P<0.05$, ** - $P<0.01$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин

– $p<0,05$, ## - $p<0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили брінтеллікс (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Це підтверджено в наших дослідженнях даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті в динаміці кіндлінгу, починаючи з 18-го введення конвульсанту. Виражені мнестичні дисфункції ми розглядаємо в якості когнітивного компоненту депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу, що також співвідноситься з висновками про наявність когнітивних дисфункцій у хворих на епілепсію в якості підтвердження формування у них депресії [2].

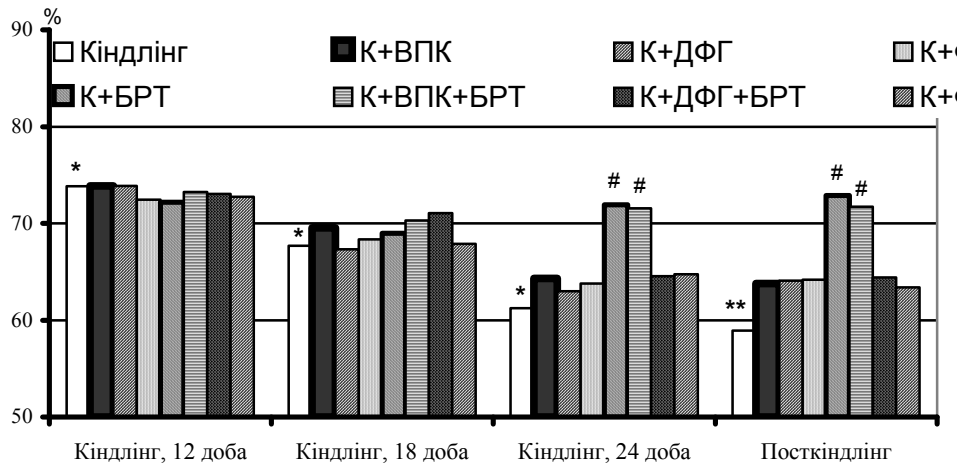


Рис. 2. Вплив брінтелліксу на тлі введення протисудомних препаратів на показник «Збереження» у щурів в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів (контрольна група; АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Виявлений нами в динаміці формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому амнестичний ефект підтверджується залежним від часу відтворення моделі гальмуванням процесу формування умовного рефлексу в тесті УРАУ, а також погіршенням процесів коротко- і довгострокової пам'яті. Погіршення відносного показника «збереження» також віддзеркалює негативні нейропатологічні процеси, які тривають в організмі щурів за умов хронічного епілептогенезу.

Інший блок отриманих нами даних свідчить про окремі позитивні моменти, пов'язані з перспективою відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування класичного протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту брінтелліксу, для якого, додатково до пригнічення процесу зворотного захоплення серотоніну, притаманним є афінність з п'ятьма підтипами серотонінових рецепторів - 5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , 5-HT_{1D} , 5-HT_3 та 5-HT_7 . Слід відзначити, що БРТ є більш селективним щодо 5-HT_{1A} рецептора – провідного підтипу серотонінових рецепторів, залучених до патогенетичних механізмів депресії [27, 30]. Співставні з БРТ мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота, проте, ймовірно, по-перше, ці ефекти є наслідком протисудомної активності сполуки, а, по-друге, цікавим та оптимістичним, на наш погляд, є наявна тенденція підвищення вираженості мнестичної активності лікувального комплексу брінтелліксу з вальпроєвою кислотою за умов експериментального хронічного епілептогенезу. Звичайно, що наше припущення потребує подальшої перевірки на інших експериментальних моделях, які характеризують поведінкові депресивні стани при хронічній епілепсії, але перспектива отримання принципового результату варта цього.

Вважаємо отримані результати про значно більш виражене відновлення процесів навчання, показників коротко- та довготривалої пам'яті, а також показника «збереження» експериментальним обґрунтуванням вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі. Відзначимо ще раз, що виявлені когнітивні порушення цілком розглядаємо в якості доказу депресивних проявів, які формуються тільки на етапі розвиненого хронічного судомного синдрому. Зауважимо, що навіть у такому лімітованому вигляді – антидепресант та

протисудомний препарат - обрана комплексна схема фармакокорекції є ефективною, має патогенетичне підґрунтя та цілком виражений саногенетичний вплив, що в разі подальшого ретельного дослідження матиме перспективу клінічного впровадження у значного контингенту хворих на епілепсію з коморбідними депресивними проявами.

Отже, отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів фармакологічних сполук, які здатні нормалізувати мнестичні порушення в динаміці хронічного судомного синдрому, а також відновити розлади коротко- та довгострокової пам'яті у пацієнтів з епілепсією в разі формування депресивних станів. Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція когнітивних розладів рівнопосилена буде спрямована на розвиток антидепресивного та протисудомного ефектів.

Висновки:

1. У щурів в динаміці відтворення ПКТ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу відзначається прогресивне формування когнітивних розладів

2. Мнестичні дисфункції у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті.

3. Погіршення відносного показника «збереження» також характеризує когнітивні розлади та віддзеркалює негативні нейропатологічні процеси, які відбуваються в організмі щурів за умов хронічного епілептогенезу.

4. Виражені мнестичні дисфункції ми розглядаємо в якості когнітивного компоненту депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу

5. Доведено відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту брінтелліксу.

6. Співставні з брінтелліксом мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота

7. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі. Обрана комплексна схема фармакокорекції є ефективною, має патогенетичне підґрунтя та цілком виражений саногенетичний вплив, що в разі подальшого ретельного дослідження матиме перспективу клінічного впровадження у значного контингенту хворих на епілепсію з коморбідними депресивними проявами

Література:

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М. : Высшая школа, 1991. - 400 с.

2. Железнова Е.В., Токарева Н.Г. Клинико-психологические характеристики расстройств функционирования при эпилепсии // Российский психиатрический журнал. - 2017. - № 3. - С. 27-23

3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). - М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2002. - 415 с.

4. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам // Неврологический журнал. - 2000. - Т. 5, № 4. - С. 39-42.

5. Карлов В.А. Судорожный эпистатус. - М., 2003. - 63 с.

6. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.

7. Рогачева Т. А., Мельникова Т. С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - №11. - С. 86-90

8. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность // Социальная и клиническая психиатрия. - 2016. - Т. 26, № 4. - С. 84-96

9. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.
10. Akanuma N., Hara E., Adachi N. et al. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Behav.* – 2008. – Vol. 13, N1. – P. 248–251.
11. Akhlaghi Z., Sayyah M., Mokhtari M., Ahmadi A. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats // *Arch. Iran Med.* – 2012. – Vol. 5, N 9. – P. 557-559.
12. Anhoury S., Brown R.J., Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41. – P. 1608-1615.
13. Aycicek A., Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children // *Eur. Neurol.* – 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 65–69.
14. Barry J.J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment / Ettinger A., Kanner A. (eds) / Philadelphia: Lippincott/Williams and Wilkins, 2001. – P. 45-71.*
15. Claycomb R.J., Hewett S.J., Hewett J.A. Prophylactic, prandial rofecoxib treatment lacks efficacy against acute PTZ-induced seizure generation and kindling acquisition // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52, N 2. – P. 273–283.
16. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy // *Pharmacol. Rep.* – 2007. – Vol. 59. – P. 369–278.
17. Ettinger A.B., Weisbrot D.M., Nolan E.E. et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients // *Epilepsia.* – 1998. – Vol. 39. – P. 595-599.
18. Frucht M.M., Quigg M., Schwaner C., Fountain N.B. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41. – P. 1534-1539.
19. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J. et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy // *Epilepsy Behav.* – 2003. – Vol. 4, Suppl. 3. – S. 31–38.
20. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences // *Current Opinion in Neurology.* – 2008. – Vol. 21. – P. 190–194.
21. Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, Suppl. – S. 3–12.
22. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // *Epilepsy Behav.* – 2000. – Vol. 1. – P. 100-105.
23. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342, N 5. - P. 314-319.
24. La France W.C. Jr, Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy // *Neurobiology.* – 2008. – Vol. 83. – P. 347–383.
25. Mohanraj R., Brodie M.J. Predicting outcomes in newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44, Suppl. 9. – S. 15.
26. Nestler E.J., Barrot M., Di Leone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron.* – 2002. – Vol. 34. – P. 13–25.
27. Riga M.S., Sánchez C., Celada P., Artigas F. Involvement of 5-HT₃ receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission // *Neuropharmacology.* - 2016. - Vol. 108. - P. 73–81.
28. Schmid-Schonbein C. Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies // *Seizure.* – 1998. – Vol. 7. – P. 261-270.
29. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model // *Epilepsia.* - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 269 - 274.
30. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT_{1A} receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2013. - Vol. 23. - P. 1190–1198.
31. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures // *Epilepsy Behav.* – 2009. – Vol. 14. – P. 134–140.

References:

1. Byresh Ja., Byreshova O., H'jucton D. Metodiki i osnovnye jekcperimenty po izycheniju mozga i povedenija. - M. : Vycshaja shkola, 1991. - 400 s. [In Russian].
2. Zheleznova E.V., Tokareva N.G. Kliniko-psihologicheskie karakteristiki rasstrojstv funkcionirovanija pri jepilepsii // Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. - 2017. - № 3. - S. 27-23 [In Russian].
3. Zenkov L.R. Klinicheskaja jepileptologija (s jelementami nejrofiziologii). - M. : OOO Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2002. - 415 s. [In Russian].
4. Zenkov L.R., Jahno N.N., Usacheva E.L. Depakin hrono v lechenii jepilepsii, rezistentnoj k drugim preparatam // Nevrologicheskij zhurnal. - 2000. - T. 5, № 4. - S. 39-42. [In Russian].
5. Karlov V.A. Sudorozhnyj jepistatus. - M., 2003. - 63 s. [In Russian].
6. Kryzhanovskij G.N. Determinantnye struktury v patologii nervnoj sistemy. - M. : Medicina, 1980. - 358 s. [In Russian].
7. Rogacheva T. A., Mel'nikova T. S. Depressivnye rasstrojstva u bol'nyh jepilepsiej v period remissii // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. - 2012. - №11. - S. 86-90 [In Russian].
8. Shagiahmetov F.Sh., Anohin P.K., Shamakina I.Ju. Vortiooksetin: mehanizmy mul'timodal'nosti i klinicheskaja jeffektivnost' // Social'naja i klinicheskaja psichiatrija. - 2016. - T. 26, № 4. - S. 84-96 [In Russian].
9. Shandra A.A., Godlevskij L.S., Brusencov A.I. Kindling i jepilepticheskaja aktivnost'. - Odessa : Astroprint, 1999. - 191 s. [In Russian].
10. Akanuma N., Hara E., Adachi N. et al. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2008. - Vol. 13, N1. - P. 248-251.
11. Akhlaghi Z., Sayyah M., Mokhtari M., Ahmadi A. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats // *Arch. Iran Med.* - 2012. - Vol. 5, N 9. - P. 557-559.
12. Anhoury S., Brown R.J., Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study // *Epilepsia.* - 2000. - Vol. 41. - P. 1608-1615.
13. Aycicek A., Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children // *Eur. Neurol.* - 2007. - Vol. 57, N 2. - P. 65-69.
14. Barry J.J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment / Ettinger A., Kanner A. (eds) / Philadelphia: Lippincott/Williams and Wilkins, 2001. - P. 45-71.*
15. Claycomb R.J., Hewett S.J., Hewett J.A. Prophylactic, prandial rofecoxib treatment lacks efficacy against acute PTZ-induced seizure generation and kindling acquisition // *Epilepsia.* - 2011. - Vol. 52, N 2. - P. 273-283.
16. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy // *Pharmacol. Rep.* - 2007. - Vol. 59. - P. 369-278.
17. Ettinger A.B., Weisbrot D.M., Nolan E.E. et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients // *Epilepsia.* - 1998. - Vol. 39. - P. 595-599.
18. Frucht M.M., Quigg M., Schwaner C., Fountain N.B. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes // *Epilepsia.* - 2000. - Vol. 41. - P. 1534-1539.
19. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J. et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2003. - Vol. 4, Suppl. 3. - S. 31-38.
20. Kanner A.M. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences // *Current Opinion in Neurology.* - 2008. - Vol. 21. - P. 190-194.
21. Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know // *Epilepsia.* - 2013. - Vol. 54, Suppl. - S. 3-12.
22. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // *Epilepsy Behav.* - 2000. - Vol. 1. - P. 100-105.
23. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342, N 5. - P. 314-319.

24. La France W.C. Jr, Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy // *Neurobiology*. – 2008. – Vol. 83. – P. 347–383.
25. Mohanraj R., Brodie M.J. Predicting outcomes in newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, Suppl. 9. – S. 15.
26. Nestler E.J., Barrot M., Di Leone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34. – P. 13–25.
27. Riga M.S., Sánchez C., Celada P., Artigas F. Involvement of 5-HT₃ receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission // *Neuropharmacology*. - 2016. - Vol. 108. - P. 73–81.
28. Schmid-Schonbein C. Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies // *Seizure*. – 1998. – Vol.7. – P. 261-270.
29. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model // *Epilepsia*. - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 269 - 274.
30. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT_{1A} receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004).A PET study in control subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2013. - Vol. 23. - P. 1190–1198.
31. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures // *Epilepsy Behav.* – 2009. – Vol. 14. – P. 134–140.

Робота надійшла в редакцію 24.05.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.37 – 002.2-009-06: 616-008.9] - 053
DOI <https://zenodo.org/record/6984215>

Н. О. Шевченко¹, Л. С. Бабінець²

ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Одеський національний медичний університет¹
Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України²

Шевченко Наталія Олександрівна – ORCID. ID.org/0000-0001-8963-4680
Бабінець Лілія Степанівна – ORCID. ID.org/0000-0002-0560-1943

Summary. Nataliya Shevchenko¹, Liliya Babinets² **ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN AGE ASPECT.** – *The Odessa National Medical University*,¹; *Higher Educational Institution “Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky” Ministry of Health of Ukraine*,²; e-mail: natusua9@gmail.com. **Purpose.** To study and analyze the state of the immune system (IS) of patients with chronic pancreatitis (CP) in the age aspect. **Materials and methods.** We studied the IS parameters of 161 patients with CP, with an average age of (58.17±2.46) years, which were divided depending on the biological age into three groups: up to 45 years (54 patients), from 46 to 65 years (76 examined), older than 65 years (31 patients). The control group consisted of 25 practically healthy individuals.

Ханча Ф. О. РОЛЬ ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМ ШТУЧНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ29	Khancha F. O. THE ROLE OF PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSTICS IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE 29
Остапенко І. О. ВПЛИВ БРІНТЕЛЛІКСУ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПАМ'ЯТІ ТА НАВЧАННЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ 38	Ostapenko I. O. INFLUENCE OF BRINTELLIX ON MEMORY AND LEARNING PROCESSES UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME38
Шевченко Н. О., Бабінець Л. С. ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ 51	Nataliya Shevchenko, Liliya Babinets ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN AGE ASPECT 51
Бомбушкар І. С., Гоженко А. І. Бадюк Н. С., Смаглий В. С. Корда М. М., Попович І. Л. Блавацька О. М. ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО-ЕНДОКРИННИМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ59	Bombushkar I. S., Gozhenko A. I. Badiuk N. S., Smagliy V. S. Korda M. M., Popovych I. L. Blavatska O. M. RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF URIC ACID METABOLISM AND ADAPTATION NEURO-ENDOCRINE FACTORS59
Євсеева О. А., Гладчук І. З. Носенко О. М., Роша Л. Г. ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ СТАТЕВИХ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ЯК ОДИН З ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З СУБСЕПТАТНОЮ ТА СЕПТАТНОЮ МАТКОЮ74	Evseeva E. A., Gladchuk I. Z. Nosenko O. M., Rosha L. G. CHANGES IN THE EXPRESSION OF SEX STEROID HORMONES RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM AS ONE OF THE IMPORTANT FACTORS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH SUBSEPTATE AND SEPTATE UTERUS74
Tolstikova O. O., Aharkov S. F. Vlasov A. A., Kyrychenko A. G. Mavropulo T. K., Abramov S. V. Khomiakov V. M., Ogorenko V. V. Tomach N. V. NEUROFIBROMATOSIS (RECLINGHAUSEN DISEASE) IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CASE OF NEUROFIBROMATOSIS IN A CHILD WITH DIABETES MELLITUS82	Толстікова О. О., Агарков С. Ф. Власов О. О., Кириченко А. Г. Мавропуло Т. К., Абрамов С. В. Хом'яков В. М., Огоренко В. В. Томах Н. В. НЕЙРОФІБРОМАТОЗ (ХВОРОБА РЕКЛІНГHAУЗЕНА) У ДІТЕЙ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВИПАДОК НЕЙРОФІБРОМАТОЗУ ДИТИНИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ82