

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

ОСТАПЕНКО ІГОР ОЛЕГОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ДЕПРЕСІЇ
ПРИ ХРОНІЧНОМУ СУДОМНОМУ СИНДРОМІ**

222 – «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.О. Остапенко

Науковий керівник: Вастьянов Руслан Сергійович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Остапенко І. О. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2023.

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійкими психічними порушеннями. Захворюваність на епілепсію в різних країнах коливається від 49 до 100 випадків на 100000 населення та є декілька вище в країнах Східної Європи та країнах, що розвиваються. Частота захворюваності на хронічну епілепсію становить від 1 на 200 пацієнтів до 4-10 на 1000 пацієнтів. Щорічно фіксується 50-70 випадків на 100 тис. населення

І хоча мимовільні повторні судоми є характерною ознакою цього хронічного захворювання і можуть мати смертельні наслідки для хворих, найбільший негативний асоційований зв'язок епілепсії надають супутні захворювання, які суттєво погіршують якість життя та сприяють розвитку інвалідності. Клінічна симптоматика цього поліетіологічного захворювання характеризується різноманітням соматичних та фізичних порушень, нейробіологічних та нейропсихологічних, патопсихологічних та соціальних проявів.

Велика частина тягаря супутньої патології пов'язана з психічними розладами. Важливість цих проблем була підкреслена Національним інститутом охорони здоров'я, фахівці якого дослідили супутні захворювання епілепсії та визначили коморбідні психіатричні захворювання пріоритетними напрямками обстеження хворих на епілепсію.

Доведено в цьому зв'язку те, що депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому не діагностованими та не лікованими. В клінічних спостереженнях висвітлено, що депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання. Показано, що поширеність депресії у хворих на епілепсію становить від 11,2 до 60,0 %, що суттєво вище, ніж у загальній популяції (2–4 %).

Доведено, що депресія в анамнезі є чинником, який підвищує ризик епілептичних нападів у 3-7 разів, ускладнює прогноз основного захворювання, а також спричиняє зростання частоти суїцидальних спроб.

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 в лікуванні таких хворих необхідно враховувати безліч чинників, насамперед взаємодію протиепілептичних препаратів і антидепресантів.

Ми вважаємо доцільним та виправданим проведення експериментальних дослідів та клінічних спостережень, присвячених нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню патогенетичних механізмів депресивного синдрому в умовах хронічного судомного синдрому та розробці на цій підставі способу патогенетично обґрунтованої корекції депресивних елементів поведінки.

У процесі роботи передбачалося розв'язати наступні завдання: дослідити зміни позно-тонічної, плавальної, емоційної поведінки, а також мнестичних функцій у тварин на стадіях розвиненого фармакологічного кіндлінга, завершеного кіндлінга та посткіндлінгу; визначити вплив модуляції холінергічної, дофамінергічної та ГАМКергічної систем стріатуму на вираженість досліджуваних різновидів поведінки у щурів в динаміці

хронічного судомного синдрому; визначити вплив модуляції холінергічної та опіатергічної нейромедіаторних систем та системи збуджуючих амінокислот у щурів при кіндлінг-індукованій хронічній судомній активності; визначити ефективність роздільного та сумісного введення вортіоксетину з вальпроєвою кислотою, дифенігдідантоїном та фенобарбіталом в аспекті відновлення виявлених порушень поведінки у щурів в динаміці хронічного судомного синдрому; визначити ефективність роздільного та сумісного введення вортіоксетину з протисудомними препаратами у хворих з посттравматичною епілепсією; обґрунтувати за наявними експериментально-клінічними даними доцільність сумісного застосування протисудомних препаратів та антидепресантів за умов комплексної патогенетичної терапії депресивних порушень поведінки.

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2016-2020 р.р. на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.

Дослідження виконано у декілька етапів. Завданням першого етапу було з'ясування особливостей та визначення залежності від стадії формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності різних форм несудомної поведінки експериментальних тварин.

Завданням другого етапу власних досліджень було визначення ефективності корекції обраних для дослідження несудомних форм поведінки у щурів на різних етапах формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності. Для цього були застосовані готові, зареєстровані в Україні препарати вортіоксетин, вальпроєва кислота, дифенілгідантоїн та фенобарбітал.

Завданням третього етапу власних досліджень була клінічна оцінка ефективності схеми патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції несудомних різновидів поведінки у хворих з посттравматичною епілепсією.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 160 щурах-самцях лінії Вістар, яких годували за стандартною

дією. 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 ± 1) °C.

В першій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 11 груп наступним чином:

1-а група – контрольні тварини (n=9), яким в/очер вводили фізіологічний розчин натрію хлориду;

2-а група – кіндлінгові щури (n=11), в яких кіндлінг відтворювали щоденними в/очер введеннями пікротоксину (ПКТ, “Sigma-Aldrich”, Німеччина) підпороговою дозою (в одному із обраних для дослідження періодів кіндлінга);

3-я група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили агоніст ацетилхолінових рецепторів карбахол («Карбахолін», «Хіміко-фармацевтичне об’єднання», Росія, 100 нг);

4-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили антагоніст ацетилхолінових рецепторів скополамін (ВАТ “Монфарм”, Україна, 500 нг);

5-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили агоніст дофамінергічних рецепторів апоморфін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина, 250 нг);

6-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили антагоніст дофамінергічних рецепторів галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина, 500 нг);

7-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили агоніст ГАМК-ергічних рецепторів мусцимол (“Sigma-Aldrich”, Німеччина, 2,0 нг);

8-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили антагоніст ГАМК-ергічних рецепторів бікукулін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина, 20 нг);

9-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор опіатних рецепторів налоксон (“Dupont”, США, 1 мг/кг, в/очер);

10-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили неконкурентний антагоніст глутамат/аспартатних рецепторів кетамін (“Callipsol”, Gedeon Richter, Угорщина, 5 мг/кг, в/очер);

11-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили М- холіноблокатор атропін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина, 1 мг/кг, в/очер).

Налоксон, кетамін та атропін розчиняли в 5 % розчині метилцелюлози (Methocel, “Serva”, Німеччина).

Препарати вводили в умовах вільної поведінки тварин через попередньо стереотаксично імплантовані канюлі у хвостаті ядрі за допомогою мікроін'єктора ‘SGE’ (Австралія) об'ємом 2,0 мкл.

В другій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 11 груп наступним чином:

1-а група – контрольні тварини (n=9), яким в/очер вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl;

2-а група – кіндлінгові щури (в одній із стадій кіндлінгу, n=11);

3-я група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили вальпроєву кислоту (“Sigma-Aldrich”, Німеччина; 100 мг/кг, в/очер);

4-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили дифенілгідантоїн (ДФГ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; 100 мг/кг, в/очер);

5-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили фенобарбітал (ФБ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; 5.0 мг/кг, в/очер);

6-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили вортиоксетин (ВТ; “Lundbeck”, Данія; 5.0 мг/кг, п/шкірно);

7-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно вводили ВПК та ВТ;

8-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно вводили ДФГ та ВТ;

9-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно вводили ФБ та ВТ;

10-а група – кіндлінгові щури (n=8), яким вводили налоксон (“Dupont”, США, 1 мг/кг, в/очер);

11-а група – кіндлінгові щури (n=8), яким вводили кетамін (“Callipol”, Gedeon Richter, Угорщина, 5 мг/кг, в/очер);

12-а група – кіндлінгові щури (n=8), яким вводили атропін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина, 1 мг/кг, в/очер).

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину, розчиненого у 0,9 % фізіологічному розчині NaCl, підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг.

Застосували різні часові інтервали формування хронічної судомної активності: 18-у добу відтворення кіндлінгу, яку вважали стадією розвиненого хронічного судомного синдрому, 24-у добу відтворення кіндлінгу, яка є стадією сформованого хронічного судомного синдрому, та стадію посткіндлінгу (після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга, 38-а доба досліджу), яку вважали стадією підвищеної судомної готовності.

Поведінку тварин досліджували у вільні від судомних проявів періоди часу – протягом інтеріктальних періодів. Зазвичай це було через 4-6 год. після тестуючого введення ПКТ в однаковий час кожної доби в однакових умовах.

В щурів, у вказаних трьох епізодах формування кіндлінга, оцінювали позно-тонічну поведінку.

Дослідження мнестичних функцій у щурів з кіндлінгом здійснювали формуванням у них умовних реакцій активного уникнення. Збереження навик у пам'яті перевіряли через 24 год. (короткострокова пам'ять) і через 7 днів (довгострокова пам'ять). В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження».

Вираженість емоційної поведінки оцінювали за зміною агресивно-оборонної поведінки щурів, яку оцінювали за характером поведінкової

відповіді тварин на спробу взяття в руку. Враховували середню виразність агресивно-оборонних реакцій.

Вивчення поведінки протягом плавання здійснювали за характером поведінки щурів протягом 6 хв. після їх розміщення в басейн з водою. При оцінці пасивно-адаптивної плавальної поведінки визначали показник варіабельності та показник максимальної варіабельності, а також визначали здатність тварин до переключення на активно-адаптивну поведінку.

Вперше в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності на стадіях розвинутого пікротоксинового кіндлінга, завершеного кіндлінга та посткіндлінга встановлені зміни в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій. При цьому доведено, що на стадії розвинутого кіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіюїдні механізми. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час детермінуються підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації.

На підставі експериментальних даних доведено, що на стадії завершеного пікротоксинового кіндлінгу в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють нейрорептичні компоненти. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час відзначаються підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів.

Вперше доведено, що в стадії посткіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіюїдні механізми. В цей момент у досліджуваних щурів відбувається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

За умов експерименту вперше визначені зміни поведінки протягом плавання, емоційних порушень та мнестичних дисфункцій в динаміці формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності. Доведено, що виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці

формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

Встановлено, що на стадії розвиненого кіндлінгу поведінка протягом плавання в щурів детермінується активацією холін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем хвостатого ядра та пригніченням його дофамінергічної медіації. На етапі завершеного кіндлінга, а також на стадії посткіндлінгу плавальна поведінка щурів детермінується активацією холін- та дофамінергічної внутрішньостріарної нейротрансмісії разом із пригніченням ГАМК-ергічної медіації.

Вперше простежена динаміка та вираженість мнестичних дисфункцій при пікротоксиновому кіндлінзі, які характеризуються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. При цьому вперше встановлено, що на етапі формування хронічної судомної активності когнітивні процеси детермінуються активацією внутрішньостріарної холін- та ГАМК-ергічної передачі та пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та посткіндлінга мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи.

Вперше доведено, що найбільш вираженим механізмом мнестичних дисфункцій на етапі формування кіндлінгу є блокування дофамінової передачі стріатуму, на етапі кіндлінгу – активація холінергічної та блокування ГАМК-ергічної передачі стріатуму, на стадії посткіндлінгу – активація дофамінергічної нейротрансмісії.

Отримані дані вперше демонструють ключову роль стріатуму у формуванні несудомних поведінкових порушень. На 18-й добі відзначається просудомна роль стріатуму, що підтверджується підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. Завершення формування кіндлінгу підтверджується підсиленням холінергічної та дофамінергічної

нейромедіації стріатуму разом із пригніченням ГАМК-ергічних механізмів. У стадії посткіндлінгу відзначається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

Доповнено уявлення про патофізіологічні механізми формування несудомних форм поведінки депресивного характеру в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності та розроблено теоретичні підстави для сумісного застосування антидепресивних та протисудомних препаратів з метою відновлення несудомних різновидів поведінки депресивної спрямованості при хронічній епілептизації мозку. 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.

Вперше доведено відновлення позно-тонічних порушень поведінки, емоційної дисфункції, мнестичних порушень та змін поведінки протягом плавання, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту вортіоксетину. Співставні з вортіоксетином мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота.

Дослідження безсудомних різновидів моторної, емоційної, плавальної, когнітивної поведінки та їх розладів протягом відзначених часових інтервалів формування хронічної епілептичної активності є важливим для застосування визначених порушень поведінкової активності в якості ранішньої діагностики маніфестації епілепсії, коли моторні судомні прояви відсутні, а ймовірні поведінкові розлади не набувають максимальної інтенсивності.

Доведено опіатергічний механізм формування порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу, а також його холінергічний механізм при сформованому кіндлінзі. Ці дані свідчать про балансуючі системно-антисистемні взаємовідношення, дисбаланс в яких

протягом розвитку пікротоксин-спричиненої форми хронічного судомного синдрому дозволяє сформувати несудомні форми поведінки тварин в інтеріктальний період часу.

Вперше доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортиоксетину та вальпроєвої кислоти у хворих на посттравматичну епілепсію, що проявлялося переважно редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Таким чином, у дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми: дослідження патогенетичних механізмів депресивного синдрому в умовах хронічного судомного синдрому та розробка на цій підставі способу патогенетично обґрунтованої корекції депресивних елементів поведінки.

В динаміці формування хронічної судомної активності на моделі пікротоксин-спричиненого кіндлінга на стадіях розвиненого та завершеного кіндлінга та посткіндлінга встановлені зміни в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій. При цьому доведено, що на стадії розвиненого кіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіюїдні механізми, а прояви позно-тонічного поведінкового синдрому безпосередньо детермінуються підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності

дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. На стадії завершеного кіндлінгу в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють нейрорептичні компоненти. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час відзначаються підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів. Доведено, що в стадії посткіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіодні механізми, при цьому відбувається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

В динаміці формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності визначені зміни поведінки протягом плавання, емоційних порушень та мнестичних дисфункцій. Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

На стадії розвиненого кіндлінгу поведінка протягом плавання в щурів детермінується активацією холін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем хвостатого ядра та пригніченням його дофамінергічної медіації. На етапі завершеного кіндлінга, а також на стадії посткіндлінгу плавальна поведінка щурів детермінується активацією холін- та дофамінергічної внутрішньостріарної нейротрансмісії разом із пригніченням ГАМК-ергічної медіації.

В динаміці формування кіндлінга-спричиненої хронічної судомної активності виявлені мнестичні дисфункції, які характеризуються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. Встановлено, що на етапі формування хронічної судомної активності когнітивні процеси детермінуються активацією внутрішньостріарної холін- та ГАМК-ергічної передачі та пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та посткіндлінга мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної

нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи. Виявлені порушення позно-тонічної та емоційної поведінки, поведінки протягом плавання та мнестичні дисфункції, зареєстровані протягом інтеріктальних періодів на стадіях розвиненого та завершеного кіндлінга та посткіндлінга, є проявами депресивного характеру поведінки тварин за умов хронічної судомної активності. При цьому доведено ключову роль стріатуму у формуванні несудомних поведінкових порушень. На 18-й добі відзначається просудомна роль стріатуму, що підтверджується підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. Завершення формування кіндлінгу підтверджується підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням ГАМК-ергічних механізмів. У стадії посткіндлінгу відзначається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

Доведено відновлення позно-тонічних порушень поведінки, емоційної дисфункції, мнестичних порушень та змін поведінки протягом плавання, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту вортіоксетину. Співставні з вортіоксетином мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота.

Доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортіоксетину та вальпроєвої кислоти у хворих на посттравматичну епілепсію, що проявлялася редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний судомний синдром, кіндлінг, депресія, несудомна поведінка, порушення поведінки, вортіоксетин, патогенетичні механізми.

ANNOTATION

Ostapenko I. O. Pathogenetic mechanisms of depression in chronic convulsive syndrome. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for a scientific degree Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 “Health care” on the speciality 222 “Medicine”. – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2023.

Epilepsy is a long-term, progressive neuropsychiatric disease of various etiology, which manifests itself in the form of paroxysmal and more or less persistent mental disorders. The incidence of epilepsy in different countries ranges from 49 to 100 cases per 100,000 of population and is somewhat higher in Eastern European and developing countries. The incidence of chronic epilepsy ranges from 1 in 200 patients to 4-10 in 1000 patients. 50-70 cases per 100,000 of population are recorded annually.

Although involuntary repeated seizures are a characteristic feature of this chronic disease and can have fatal consequences for patients, the biggest negative effect associated with epilepsy is provided by concomitant diseases that significantly impair the quality of life and contribute to the development of disability. The clinical symptoms of this polyetiological disease are characterized by a variety of somatic and physical disorders, neurobiological and neuropsychological, pathopsychological and social manifestations.

A large part of the burden of comorbidity is associated with mental disorders. The importance of these problems was emphasized by the National Institute of Health, whose specialists investigated comorbidities of epilepsy and identified comorbid psychiatric diseases as priority areas of examination of epilepsy patients.

Therefore it has been proved that depressive disorders are one of the most frequent concomitant behavioural disorders in patients with epilepsy, while remaining undiagnosed and untreated. Clinical follow-ups revealed that depressive disorders predominate in patients with newly diagnosed epilepsy during the first

year of the disease. It has been shown that the prevalence of depression in patients with epilepsy ranges from 11,2 to 60,0 %, which is significantly higher than in the general population (2–4 %).

It has been proved that a history of depression is a factor that increases the risk of epileptic attacks by 3-7 times, complicates the prognosis of the underlying disease, as well as causes an increase in the frequency of suicide attempts.

The approach to the treatment of depression in patients with epilepsy is currently insufficiently devised. Individual works devoted to application of antidepressants in patients with epilepsy and depression have been published. This is due to the fact that it is necessary to take into account many factors, first of all, the interaction of antiepileptic drugs and antidepressants in the treatment of such patients.

We consider it is expedient and justified to conduct experimental studies and clinical follow-ups devoted to the normalization of memory disorders in kindling rats and in patients with post-traumatic epilepsy under conditions of simultaneous use of anticonvulsant drugs with the multimodal antidepressant vortioxetine.

The thesis covers the study of the pathogenetic mechanisms of the depressive syndrome in the conditions of chronic convulsive syndrome and the development of a method of pathogenetically justified correction of depressive elements of behaviour on this basis.

In the process of work, it was supposed to solve the following tasks: to investigate changes in late tonic, swimming, emotional behavior, as well as mnemonic functions in animals in the stages of advanced pharmacological kindling, completed kindling and post-kindling; determine the effect of modulation of the cholinergic, dopaminergic and GABAergic systems of the striatum on the severity of the investigated types of behaviour in rats in the dynamics of chronic convulsive syndrome; to determine the influence of modulation of cholinergic and opiate systems and the system of excitatory amino acids in rats with kindling-induced chronic convulsive activity; to determine the effectiveness of separate and simultaneous administration of vortioxetine with valproic acid,

diphenigdidantoin and phenobarbital for the recovery of detected behavioral disorders in rats in the dynamics of chronic convulsive syndrome; to determine the effectiveness of separate and simultaneous administration of vortioxetine with anticonvulsant drugs in patients with post-traumatic epilepsy; based on the available experimental and clinical data, justify the feasibility of the combined use of anticonvulsant drugs and antidepressants under the conditions of complex pathogenetic therapy of depressive behavioral disorders.

The thesis study was carried out during 2016-2020 at the department of General and clinical pathological physiology of Odesa National Medical University.

The study was carried out in several stages. The task of the first stage was clarifying the features and determining the dependence on the stage of formation of kindling-induced chronic convulsive activity of various forms of non-convulsive behaviour of experimental animals.

The task of the second stage of the own study was to determine the effectiveness of correction of non-convulsive forms of behaviour selected for the study in rats at various stages of the formation of kindling-induced chronic convulsive activity. For this purpose, ready-made drugs vortioxetine, valproic acid, diphenylhydantoin, and phenobarbital registered in Ukraine, were used.

The task of the third stage of the own study was clinical assessment of effectiveness of the scheme of pathogenetically justified pharmacological correction of non-convulsive types of behaviour in patients with post-traumatic epilepsy.

Experimental studies were conducted under the conditions of a chronic experiment on 160 Wistar male rats fed a standard diet. The rats were provided with free access to food and water, they were housed under standard conditions with a natural 12-hour cycle change of light and darkness, humidity of 60 % and temperature of (22 ± 1) °C.

In the first series of experimental studies, rats were divided into 11 groups as follows:

Group 1 - control animals (n=9), which were intraperitoneally injected with physiological saline sodium chloride solution.

Group 2 – kindling rats (n=11), in which kindling was reproduced daily by intraperitoneal introduction of picrotoxin (PCT, "Sigma-Aldrich", Germany) subthreshold dose (in one of the types of kindling selected for the study).

Group 3 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were intrastrially injected agonist of acetylcholine receptors carbachol ("Carbacholin", "Khimiko-pharmaceutical association", Russia, 100 ng).

Group 4 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were intrastrially injected acetylcholine receptor antagonist scopolamine (JSC "Monfarm", Ukraine, 500 ng).

Group 5 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were intrastrially injected dopaminergic receptor agonist apomorphine ("Sigma-Aldrich", Germany, 250 ng).

Group 6 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were intrastrially injected dopaminergic receptor antagonist haloperidol ("Gedeon Richter, Hungary, 500 ng).

Group 7 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were intrastrially injected GABA-ergic receptor agonist muscimol (Sigma-Aldrich, Germany, 2.0 ng).

Group 8 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were intrastrially injected GABA-ergic receptor antagonist bicuculline (Sigma-Aldrich, Germany, 20 ng).

Group 9 – rats with PCT-induced kindling (n=6) intraperitoneally injected opiate receptor blocker naloxone (Dupont, USA, 1 mg/kg, intraperitoneally).

Group 10 – rats with PCT-induced kindling (n=6) injected non-competitive antagonist of glutamate/aspartate receptors ketamine ("Callipsol", Gedeon Richter, Hungary, 5 mg/kg, intraperitoneally).

Group 11 – rats with PCT-induced kindling (n=6), which were injected M - cholinergic blocker atropine ("Sigma-Aldrich", Germany, 1 mg/kg, intraperitoneally).

Naloxone, ketamine and atropine were dissolved in 5 % methylcellulose solution (Methocel, "Serva", Germany).

The drugs were administered in the conditions of free behaviour of the animals through preliminaries stereotaxically implanted cannulas in the caudate nucleus using microinjector "SGE" (Australia) with a volume of 2,0 μ l.

In the second series of experimental studies, rats were divided into 11 groups as follows:

Group 1 – control animals (n=9), which were intraperitoneally injected with 0,9 % physiological NaCl solution;

Group 2 – kindling rats (in one of the stages of kindling, n=11);

Group 3 – kindling rats (n=6), which were injected with valproic acid ("Sigma-Aldrich", Germany; 100 mg/kg, intraperitoneally);

Group 4 – kindling rats (n=6) injected with diphenylhydantoin (DFG; "Sigma-Aldrich", Germany; 100 mg/kg, intraperitoneally);

Group 5 – kindling rats (n=6), which were injected with phenobarbital (FB; "Sigma-Aldrich", Germany; 5,0 mg/kg, intraperitoneally);

Group 6 – kindling rats (n=6), which were injected with vortioxetine (VT; "Lundbeck", Denmark; 5,0 mg/kg, subcutaneously);

Group 7 – kindling rats (n=6), which were simultaneously injected with VPK and VT;

Group 8 – kindling rats (n=6), which were simultaneously injected with DFG and VT;

Group 9 – kindling rats (n=6), which were simultaneously injected with FB and VT;

Group 10 – kindling rats (n=8), which were injected with naloxone (Dupont, USA, 1 mg/kg, intraperitoneally);

Group 11 – kindling rats (n=8) injected with ketamine ("Callipol", Gedeon Richter, Hungary, 5 mg/kg, intraperitoneally);

Group 12 – kindling rats (n=8) injected with atropine (Sigma-Aldrich, Germany, 1 mg/kg, intraperitoneally).

To reproduce the chronic convulsive syndrome, a model of chemical kindling was used, which was reproduced by a 24-day intraperitoneal injection of picrotoxin

dissolved in 0,9 % physiological NaCl solution at a subthreshold dose in the range from 0,9 to 1,1 mg/kg.

Different time intervals of the formation of chronic convulsive activity were used: the 18th day of kindling reproduction, which was considered the stage of a developed chronic convulsive syndrome, the 24th day of kindling reproduction, which is the stage of a formed chronic convulsive syndrome, and the postkindling stage (after a 14-day interval after the end of formation of kindling, 38 days of the experiment), which was considered a stage of increased convulsive readiness.

The behaviour of the animals was studied in periods of time free from convulsive manifestations - during interictal periods. Usually it was 4-6 hours after the test injection of PCT at the same time of each day under the same conditions.

Late tonic behaviour was assessed in rats during the three episodes of kindling formation.

The study of mnemonic functions in rats with kindling was carried out by forming conditioned reactions of active avoidance in them. Retention of the skill in memory was checked after 24 hours (short-term memory) and after 7 days (long-term memory). As an integrative indicator of the severity of mnemonic functions, the "preservation" indicator was calculated.

The expressiveness of emotional behaviour was assessed by the change in the aggressive-defensive behaviour of rats, which was assessed by the nature of the behavioural response of the animals to the attempt to take them into the hand. The average expressiveness of aggressive-defensive reactions was calculated.

The study of behaviour during swimming was carried out according to the character of rats' behavior within 6 minutes after their placement in a pool of water. When assessing passive-adaptive swimming behaviour, the variability index and the maximum variability index were determined, as well as the ability of animals to switch to active-adaptive behaviour was determined.

For the first time in the dynamics of kindling-induced chronic seizure activity on stages of advanced picrotoxin kindling, completed kindling and postkindling changes in the structure of late tonic behavioural reactions were established.

At the same time, it has been proved that opioid mechanisms prevail in the structure of late tonic behavioural reactions of animals at the stage of advanced kindling. At this time manifestations of the late tonic behavioural syndrome are determined by the strengthening of GABA-ergic and inhibition of the activity of dopaminergic neuromediation of the striatum along with the inhibition of its cholinergic mediation.

On the basis of the experimental data, it has been proved that it is at the stage of completion of picrotoxin kindling in the structure of late tonic behavioral reactions that animals are dominated by neuroleptic components. Late tonic manifestations of the behavioral syndrome at this time are marked by an increase in cholinergic and dopaminergic neuromediation of the striatum along with suppression of its GABAergic mechanisms.

For the first time it was proved that the structure of late-tonic behavioural reactions of animals are dominated by opioid mechanisms in the stage of postkindling. At this moment choline and dopaminergic activation of neuromediation of the striatum and suppression of its GABA-ergic activity occurs in the studied rats.

Under experimental conditions, for the first time changes in behaviour during swimming were determined, emotional disorders and mnemonic dysfunctions in the dynamics of the formation of kindling-induced chronic convulsive activity. It was proved that the detected violations of non-convulsive types of behaviour progressed in the dynamics of the formation of the kindling model of epilepsy and were maximal at the stages of completed kindling and in the post-kindling stage.

It was established that at the stage of advanced kindling, the behaviour during swimming the rats are determined the activation of cholin- and GABA-ergic neurotransmitter systems of the caudate nucleus and inhibition of its dopaminergic mediation. At the stage of completed kindling, as well as at the stage of postkindling, the swimming behaviour of rats is determined by the activation of cholin- and dopaminergic intrastriatal neurotransmission together with the inhibition of GABA-ergic mediation.

For the first time, the dynamics and severity of mnemonic dysfunctions in picrotoxin kindling, which are characterized by the deterioration of the learning process and the functioning of short-term memory and the preservation of its engram in long-term memory, are observed. At the same time, for the first time it was established that at the stage of formation of chronic convulsive activity, cognitive processes were determined by activation of intrastriatal cholin- and GABA-ergic transmission and suppression of dopaminergic activity. At the stage of completed kindling and postkindling, mnemonic disorders persist after the activation of choline and dopaminergic neurotransmission as well as the corresponding suppression of the activity of the GABA-ergic system.

It was proved for the first time that the most pronounced mechanism of mnemonic dysfunctions at the stage of kindling formation is the blocking of dopamine transmission in the striatum, at the kindling stage – activation of cholinergic and blocking of GABA-ergic transmission of the striatum, at the post-kindling stage – activation of dopaminergic neurotransmission.

For the first time the data obtained demonstrate the key role of the striatum in the formation of non-convulsive behavioural disorders. On the 18th day, the pro-convulsive role of the striatum is noted, which is confirmed by the strengthening of GABA-ergic and suppression of the activity of dopaminergic neuromodulation of the striatum along with the inhibition of its cholinergic mediation. Completion of the formation of kindling is confirmed by the strengthening of cholinergic and dopaminergic neuromodulation of the striatum along with the suppression of GABAergic mechanisms. In the postkindling stage, activation of cholin- and dopaminergic neuromodulation of the striatum and suppression of its GABA-ergic activity is noted.

The understanding of the pathophysiological mechanisms of the formation of non-convulsive forms of depressive behaviour in the dynamics of kindling-induced chronic convulsive activity was supplemented, and the theoretical basis for the combined use of antidepressants and anticonvulsants in order to restore non-convulsive types of depressive-oriented behaviour in chronic epileptization of the

brain was developed. The chosen complex scheme of pharmacocorrection is effective, has a pathogenetic background and a pronounced sanogenetic influence, which in the case of further thorough study will have the prospect of clinical implementation in a significant contingent of epilepsy patients with comorbid depressive manifestations.

For the first time, the recovery of late-tonic behaviour disorders, emotional dysfunction, mnemonic disorders and changes in behaviour during swimming, characteristic of chronic convulsive syndrome and postkindling, was proved in case of complex use of the anticonvulsant drug valproic acid and the multimodal antidepressant vortioxetine. Valproic acid also showed mnemonic effects comparable to vortioxetine under the conditions of the model of chronic convulsive syndrome.

The study of nonconvulsive varieties of motor, emotional, swimming, cognitive behaviour and their disorders during the marked time intervals of the formation of chronic epileptic activity is important for the use of determined behavioural activity disorders as an early diagnosis of the manifestation of epilepsy, when motor convulsive manifestations are absent, and probable behavioural disorders do not acquire the maximum intensity.

The opiate mechanism of the formation of non-convulsive behaviour disorders in the stage of advanced kindling and in the post-kindling stage, as well as its cholinergic mechanism in the case of formed kindling, have been proved. These data are evidence of the balancing system-anti-system relationships, the imbalance in which during the development of the picrotoxin-induced form of chronic convulsive syndrome allows forming non-convulsive forms of animal behaviour in the interictal period of time.

For the first time, the clinical effectiveness of the combined use of vortioxetine and valproic acid in patients with post-traumatic epilepsy was proved, which was manifested mainly by a reduction in the frequency of epileptic seizures, a slowing down of the pattern of electrical activity of the brain, and the restoration of the patients' cognitive abilities.

The results obtained were applied in the educational process at the departments of General and clinical pathological physiology named after V.V. Podvysotsky and General and pathological clinical anatomy of ONMedU, at the departments of Pathological physiology of Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachev, Dnipro State Medical University and at the Department of Medical Biology and Physics, Microbiology, Histology, Physiology and Pathophysiology of the Petro Mohyla Chernomorsky National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

Thus, the thesis presents a theoretical generalization and a practical solution to an actual scientific problem: the study of the pathogenetic mechanisms of the depressive syndrome in the conditions of the chronic convulsive syndrome and, the development of a method of pathogenetically justified correction of depressive elements of behaviour on this basis.

In the dynamics of the formation of chronic convulsive activity on the model of picrotoxin-induced kindling at the stages of developed and completed kindling and postkindling, changes in the structure of late tonic behavioural reactions were established. At the same time, it has been proved that at the stage of advanced kindling, opioid mechanisms prevail in the structure of late-tonic behavioural reactions of animals, and the signs of late-tonic behavioural syndrome are directly determined by the strengthening of GABA-ergic and suppression of the activity of dopaminergic neuromediation of the striatum, together with the inhibition of its cholinergic mediation. At the stage of completed kindling, neuroleptic components prevail in the structure of late tonic behavioural reactions of animals. At this time the signs of the late tonic behavioural syndrome are marked by an increase in cholinergic and dopaminergic neuromediation of the striatum along with suppression of its GABAergic mechanisms. It has been proved that in the postkindling stage, opioid mechanisms prevail in the structure of late tonic behavioural reactions of animals, while activation of choline and dopaminergic neuromediation of the striatum and suppression of its GABA-ergic activity occurs.

Dynamics of the formation of kindling-induced chronic convulsive activity, changes in behaviour during swimming, emotional disturbances and mnesic dysfunctions are determined. The violations revealed of non-convulsive types of behaviour progressed in the dynamics of the formation of the kindling model of epilepsy and were maximal at the stages of completed kindling and in the post-kindling stage.

At the stage of advanced kindling, swimming behaviour in rats is determined by the activation of cholin- and GABA-ergic neurotransmitter systems of the caudate nucleus and inhibition of its dopaminergic mediation. At the stage of completed kindling, as well as at the stage of postkindling, the swimming behaviour of rats is determined by the activation of cholin- and dopaminergic intrastriatal neurotransmission together with the inhibition of GABA-ergic mediation.

In the dynamics of the formation of kindling-induced chronic convulsive activity, mnesic dysfunctions are identified, which are characterized by the deterioration of the learning process and the functioning of short-term memory and the preservation of its engram in long-term memory. It was established that at the stage of formation of chronic convulsive activity, cognitive processes were determined by activation of intrastriatal cholin- and GABA-ergic transmission and inhibition of dopaminergic activity. At the stage of completed kindling and postkindling, mnesic disorders persist after the activation of cholin and dopaminergic neurotransmission and the corresponding suppression of the activity of the GABA-ergic system.

Identified violations of late-tonic and emotional behaviour, behaviour during swimming and mnesic dysfunctions, registered during interrectal periods at the stages of developed and completed kindling and post-kindling, are manifestations of the depressive nature of animal behaviour under conditions of chronic convulsive activity. At the same time, the key role of the striatum in the formation of non-convulsive behavioural disorders has been proved. On the 18th day, the pro-convulsive role of the striatum is noted, which is confirmed by the strengthening of GABA-ergic and suppression of the activity of dopaminergic neuromediation of the

striatum along with the inhibition of its cholinergic mediation. Completion of the formation of kindling is confirmed by the strengthening of cholinergic and dopaminergic neuromediation of the striatum along with the suppression of GABAergic mechanisms. In the postkindling stage, activation of cholin- and dopaminergic neuromediation of the striatum and suppression of its GABA-ergic activity is noted.

Recovery of late-tonic behaviour disorders, emotional dysfunction, mnestic disorders and changes in behaviour during swimming, characteristic of chronic convulsive syndrome and postkindling has been proved in case of complex use of the anticonvulsant drug valproic acid and the multimodal antidepressant vortioxetine. Valproic acid also showed mnestic effects comparable to vortioxetine under the conditions of the model of chronic convulsive syndrome.

The clinical effectiveness of the combined use of vortioxetine and valproic acid in patients with post-traumatic epilepsy has been proved, which was manifested by a reduction in the frequency of epileptic seizures, a slowing of the pattern of electrical activity of the brain, and the recovery of the patients' cognitive abilities.

Thus, the thesis presents a theoretical generalization and a practical solution to an actual scientific problem: the study of the pathogenetic mechanisms of the depressive syndrome in the conditions of the chronic convulsive syndrome and, the development of a method of pathogenetically justified correction of depressive elements of behaviour on this basis.

In the dynamics of the formation of chronic convulsive activity on the model of picrotoxin-induced kindling at the stages of developed and completed kindling and postkindling, changes in the structure of late tonic behavioural reactions were established. At the same time, it has been proved that at the stage of advanced kindling, opioid mechanisms prevail in the structure of late-tonic behavioural reactions of animals, and the signs of late-tonic behavioural syndrome are directly determined by the strengthening of GABA-ergic and suppression of the activity of dopaminergic neuromediation of the striatum, together with the inhibition of its cholinergic mediation. At the stage of completed kindling, neuroleptic components

prevail in the structure of late tonic behavioural reactions of animals. At this time the signs of the late tonic behavioural syndrome are marked by an increase in cholinergic and dopaminergic neuromediation of the striatum along with suppression of its GABA-ergic mechanisms. It has been proved that in the postkindling stage, opioid mechanisms prevail in the structure of late tonic behavioural reactions of animals, while activation of choline and dopaminergic neuromediation of the striatum and suppression of its GABA-ergic activity occurs.

Dynamics of the formation of kindling-induced chronic convulsive activity, changes in behaviour during swimming, emotional disturbances and mnesic dysfunctions are determined. The revealed violations of non-convulsive types of behaviour progressed in the dynamics of the formation of the kindling model of epilepsy and were maximal at the stages of completed kindling and in the post-kindling stage.

At the stage of advanced kindling, swimming behaviour in rats is determined by the activation of cholin- and GABA-ergic neurotransmitter systems of the caudate nucleus and inhibition of its dopaminergic mediation. At the stage of completed kindling, as well as at the stage of postkindling, the swimming behaviour of rats is determined by the activation of cholin- and dopaminergic intrastriatal neurotransmission together with the inhibition of GABA-ergic mediation.

In the dynamics of the formation of kindling-induced chronic convulsive activity, mnesic dysfunctions are identified, which are characterized by the deterioration of the learning process and the functioning of short-term memory and the preservation of its engram in long-term memory. It was established that at the stage of formation of chronic convulsive activity, cognitive processes were determined by activation of intrastriatal cholin- and GABA-ergic transmission and inhibition of dopaminergic activity. At the stage of completed kindling and postkindling, mnesic disorders persist after the activation of cholin and dopaminergic neurotransmission and the corresponding suppression of the activity of the GABA-ergic system. Identified violations of late-tonic and emotional behaviour, behaviour during swimming and mnesic dysfunctions, registered during

interictal periods at the stages of developed and completed kindling and post-kindling, are manifestations of the depressive nature of animal behaviour under conditions of chronic convulsive activity. At the same time, the key role of the striatum in the formation of non-convulsive behavioural disorders has been proved. On the 18th day, the pro-convulsive role of the striatum is noted, which is confirmed by the strengthening of GABA-ergic and suppression of the activity of dopaminergic neuromediation of the striatum along with the inhibition of its cholinergic mediation. Completion of the formation of kindling is confirmed by the strengthening of cholinergic and dopaminergic neuromediation of the striatum along with the suppression of GABAergic mechanisms. In the postkindling stage, activation of cholin- and dopaminergic neuromediation of the striatum and suppression of its GABA-ergic activity is noted.

Recovery of late-tonic behaviour disorders, emotional dysfunction, mnemonic disorders and changes in behaviour during swimming, characteristic of chronic convulsive syndrome and postkindling has been proved in the case of complex use of the anticonvulsant drug valproic acid and the multimodal antidepressant vortioxetine. Valproic acid also showed mnemonic effects comparable to vortioxetine under the conditions of the model of chronic convulsive syndrome.

The clinical effectiveness of the combined use of vortioxetine and valproic acid in patients with post-traumatic epilepsy has been proved, which was manifested by a reduction in the frequency of epileptic seizures, a slowing of the pattern of electrical activity of the brain, and the recovery of the patients' cognitive abilities.

KEY WORDS: chronic convulsive syndrome, kindling, depression, nonconvulsive behavior, behavioural disorders, vortioxetine, pathogenetic mechanisms.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of Medicine and Biology*. 2021; 1(75): 181-186. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував статтю до друку).
2. Ostapenko I.O. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 360-369.
3. Остапенко І.О. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 38-51.
4. Ostapenko I.O. Impact of vortioxetine with antiepileptic drugs combined administration on non-convulsive behaviour in kindled rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (3): 432-441.
5. Ostapenko I.O. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (4): 386-403.
6. Остапенко І.О., Аль-Надаві Н.Д. Дисфункція процесів навчання, короткочасної та довгочасної пам'яті при пікротоксиновому кіндлінзі. *Перший крок в науку – 2016 : XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. Вінниця, 7-8 квітня 2016: 48-49.* (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).
7. Остапенко І.О., Аль-Надаві Н. Розвиток депресивних станів у хворих на епілепсію. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з*

міжнародною участю, присвячена 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного. Одеса, 21-22 квітня 2016: 41. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).

8. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів. VII Конгрес Українського товариства нейронаук. Київ, 7–11 червня 2017: 105-106. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).

9. Остапенко І.О. Односпрямовані порушення поведінки при експериментальних моделях епілептогенезу та депресії. Перспективи розвитку медичної науки і освіти : Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. Суми, 16-17 листопада 2017. Суми : Сумський державний університет, 2017: 80.

10. Остапенко І.О., Вастьянова О.В. Порівняльна характеристика поведінки тварин за умов різних способів відтворення депресивного стану. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 40. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).

11. Остапенко І.О. Умовнорефлекторні порушення у щурів протягом інтеріктального періоду хронічного судомного синдрому. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми : науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 41-42.

12. Остапенко І.О. Депресія як коморбідний стан при клінічній маніфестації симптоматичної епілепсії. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з

міжнародною участю, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 260-262.

13. Остапенко І.О., Топал М.М. Патогенетичні механізми депресивного синдрому за умов експериментального відтворення фармакологічного кіндлінгу. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022: 37-38. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).

14. Остапенко І.О. Фармакологічна корекція депресивних поведінкових проявів у вигляді мнестичних порушень у щурів з хронічними судомами. XXI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 23-24 червня 2022: 130-131.

15. Остапенко І.О., Вастьянов М.Р. Сумісне введення вальпроєвої кислоти та антидепресанту покращує мнестичні процеси за умов хронічного судомного синдрому. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини для здобувачів освіти другого (магістерського) рівня : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю з дня народження Л. В. Прокопової. Одеса, 27–28 квітня 2023. Одеса : ОНМедУ, 2023: 29. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).

ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	35
	ВСТУП	36
РОЗДІЛ 1	ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗЛАДІВ ПОВЕДІНКИ ДЕПРЕСИВНОЇ СПРЯМОВАНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СУДОМНОМУ СИНДРОМІ	47
	Огляд літератури	47
	1.1. Патогенетичні механізми та коморбідність епілепсії та депресивних різновидів поведінки ...	47
	1.2. Порівняльні патогенетичні механізми та основні напрямки фармакотерапії посттравматичної епілепсії та депресії	56
	1.3. Клінічні особливості депресивних проявів у хворих з епілепсією	64
	Висновки за розділом 1	68
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	69
	2.1. Експериментальні тварини	69
	2.2. Моделі судомного синдрому, які було застосовано в роботі	72
	2.3. Операційна підготовка тварин: імплантація електродів для реєстрації електричної активності і канюль для внутрішньомозкових уведень. Внутрішньомозкові введення препаратів	73
	2.4. Поведінкові тести	74
	2.5. Препарати, які застосовувалися в роботі	80
	2.6. Гістологічна верифікація зон уведення препаратів і канюль	80
	2.7. Клінічні обстеження	81

	2.7.1. Нейровізуалізація	81
	2.7.2. Нейропсихологічні методи	82
	2.7.3. Госпітальна шкала тривоги і депресії	82
	2.7.4. Вивчення біоелектричної активності кори мозку	83
	2.8. Статистична обробка результатів досліджень	83
РОЗДІЛ 3	ДОСЛІДЖЕННЯ НЕСУДОМНИХ РІЗНОВИДІВ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПРОТЯГОМ ІНТЕРІКТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ КІНДЛІНГ-СПРИЧИНЕНОЇ ХРОНІЧНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ	85
	3.1. Дослідження позно-тонічної поведінки в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу ...	87
	3.1.1. Позно-тонічна поведінка щурів після 18-ої ін'єкції конвульсанту.....	87
	3.1.2. Позно-тонічна поведінка щурів після 24-ої ін'єкції конвульсанту	91
	3.1.3. Позно-тонічна поведінка щурів у кінці кіндлінгового безсудомного періоду у відсутності введення конвульсанту	96
	3.2. Дослідження поведінки протягом плавання в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу ...	101
	3.3. Дослідження процесів навчання та пам'яті в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу ...	113
	3.4. Дослідження емоційної поведінки в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу	121
	Висновки за розділом 3.....	123
РОЗДІЛ 4	ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВОРТІОКСЕТИНУ З ПРОТИСУДОМНИМИ ПРЕПАРАТАМИ В АСПЕКТІ ВІДНОВЛЕННЯ НЕСУДОМНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ	

	ПРИ КІНДЛІНГ-СПРИЧИНЕНІЙ ХРОНІЧНІЙ СУДОМНІЙ АКТИВНОСТІ	128
4.1.	Дослідження змін позно-тонічної поведінки в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортіоксетину з протисудомними препаратами	129
4.2.	Дослідження змін поведінки протягом плавання в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортіоксетину з протисудомними препаратами	143
4.3.	Дослідження змін процесів пам'яті та навчання в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортіоксетину з протисудомними препаратами	152
4.4.	Дослідження змін емоційної поведінки в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортіоксетину з протисудомними препаратами	163
	Висновки за розділом 4	165
РОЗДІЛ 5	ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВОРТІОКСЕТИНУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ	168
5.1.	Загальна характеристика досліджуваного контингенту хворих	168

5.2.	Нейровізуалізація структурних змін головного мозку	169
5.3.	Біоелектрогенез мозку	170
5.4.	Стан біоелектрогенезу мозку після лікування ...	173
5.5.	Епілептичні напади після терапії	175
5.6.	Вивчення стану короткочасної та довготривалої пам'яті (до лікування)	176
5.7.	Психометричне дослідження короткочасної і довготривалої пам'яті після лікування	177
5.8.	Дослідження депресивного синдрому у хворих на посттравматичну епілепсію	179
5.9.	Стан психоемоційних розладів в процесі лікування посттравматичної епілепсії	179
	Висновки за розділом 5	180
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	181
	ВИСНОВКИ	193
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	196
ДОДАТОК А	СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	211
ДОДАТОК Б	ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	214
ДОДАТОК В	АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	216

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ**

АНОВА	– analysis of variance (дисперсійний аналіз, метод статистичного обрахування отриманих даних)
АПО	– апоморфін
АТР	– атропін
БК	– бікукулін
БС	– безумовний стимул
ВПК -	– вальпроєва кислота
ВТ -	– вортіоксетин
ГАМК	– гама-аміно масляна кислота
ГЛП -	– галоперидол
ГМ -	– головний мозок
ДФГ -	– дифенілгідантоїн
ЕЕГ	– електроенцефалограма
КЕТ	– кетамін
КРБ	– карбахол
КЩ	– кіндлінгові щури
МС	– мусцимол
ЛЗЧМТ	– легка закрыта черепно-мозкова травма
НАЛ	– налоксон
ПКТ	– пікротоксин
ПТЕ	– посттравматична епілепсія
СІЗЗС	– селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну
СКО	– скополамін
УРАУ	– умовний рефлекс активного уникнення
УС	– умовний стимул
ФБ	– фенобарбітал
ЧМТ	– черепно-мозкова травма

ВСТУП

Актуальність теми. Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень [3, 7, 8, 20, 26, 27, 29-31, 39, 40, 103, 148, 149]. Захворюваність на епілепсію в різних країнах коливається від 49 до 100 випадків на 100000 населення [10, 150] та є декілька вищою в країнах Східної Європи та країнах, що розвиваються [3, 10, 22]. Частота захворюваності на хронічну епілепсію становить від 1 на 200 пацієнтів [3] до 4-10 на 1000 пацієнтів [33, 34]. Щорічно фіксується 50-70 випадків на 100 тис. населення [64].

І хоча мимовільні повторні судоми є характерною ознакою цього хронічного захворювання і можуть мати смертельні наслідки для хворих, найбільший негативний асоційований зв'язок епілепсії надають супутні захворювання, які суттєво погіршують якість життя та сприяють розвитку інвалідності [16, 71]. Клінічна симптоматика цього поліетіологічного захворювання характеризується різноманітням соматичних та фізичних порушень, нейробіологічних та нейропсихологічних, патопсихологічних та соціальних проявів [8, 20].

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, що пов'язані з перебігом основного захворювання. Так, показано, що в пацієнтів із хронічною епілепсією відмічаються приступи люті та депресії [32, 37, 41, 44, 48, 49, 53, 54, 56]. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [57, 61, 70, 73, 74, 76, 80, 85].

Велика частина тягаря супутньої патології пов'язана з психічними розладами [32, 41, 70, 76, 81, 88, 91, 92]. Важливість цих проблем була підкреслена Національним інститутом охорони здоров'я, фахівці якого дослідили супутні захворювання епілепсії та визначили коморбідні психіатричні захворювання пріоритетними напрямками обстеження хворих на епілепсію [71].

Доведено в цьому зв'язку те, що депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [70, 91, 97, 98, 101, 102]. В клінічних спостереженнях висвітлено, що депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання [108]. Показано, що поширеність депресії у хворих на епілепсію становить від 11,2 до 60,0 % [32, 76, 91], що суттєво вище, ніж у загальній популяції (2–4 %).

Із суто фундаментальної точки зору епілепсія схематично являє собою певні термінові взаємозв'язки між іктальними (судомними) та інтеріктальними (несудомними) процесами, які детермінуються змінами активності епілептогенної патологічної системи та антиепілептичної системи, яка ініціює саногенетичні ефекти [3, 17, 20, 137]. Найчастіше дослідження вираженості іктальних та інтеріктальний процесів відбувається реєстрацією електричної активності нейронів, розташованих у ділянках з компрометацією гальмівної нейротрансмісії. Разом з реєстрацією електроенцефалографічних феноменів слід пам'ятати про поведінкові судомні кореляти епілепсії [3, 8, 18, 20]. Важливо, що в клініці розрізняють та в порівняльному аспекті досліджують судомні поведінкові прояви та несудомні поведінкові реакції пацієнтів, які розглядають в якості провісників якнайшвидшого судомного нападу [109, 113].

Наша початкова логічна передумова ґрунтувалася на тому, що зважаючи на часті коморбідні прояви депресивного типу поведінки при епілепсії останні можна вважати в якості проявів несудомної поведінки саме

протягом інтеріктальних інтервалів часу. Тому їх ретельне дослідження в поведінковому та терміновому аспектах, з'ясування їх нейропатофізіологічних та нейромедіаторних механізмів є принциповим моментом в діагностичному плані. При цьому важливо розуміти, що демонстрація поведінкових зрушень протягом безсудомного інтервалу часу саме детермінується активністю антиепілептичної системи, яка в свою чергу часто є результатом підсилення/пригнічення активності певних структур мозку [137]. І тут в міру демонстрації певного типу поведінки або її порушення протягом конкретного часу дедалі ближче реалізується судомний/іктальний механізм.

Фахівці впевнені, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення іктальних проявів та провокують розвиток епілепсії [67, 68, 123, 128, 144, 147, 154]. Це підтверджується підсиленням вираженості судом та їх частоти у хворих на епілепсію внаслідок перенесеного стресу, а також тим, що судомні реакції можуть бути мінімізовані проведенням психіатричним антистресовим лікуванням [34, 36, 47, 50, 135, 143, 145, 146]. Доведено, що депресія в анамнезі є чинником, який підвищує ризик епілептичних нападів у 3-7 разів [35, 52], ускладнює прогноз основного захворювання [49], а також спричиняє зростання частоти суїцидальних спроб [37, 41, 69, 82, 83, 106].

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 в лікуванні таких хворих необхідно враховувати безліч чинників, насамперед взаємодію протиепілептичних препаратів і антидепресантів. Відомо, що антидепресанти не знижують судомний поріг, якщо їх не приймати у дуже високих дозах [74]. Доведено також, що введення у терапевтичних дозах антидепресантів хлоріміпраміну мапротиліну, амоксапіну та бупропіону пов'язано з виникненням судомних нападів [92]. Проте, експериментальними

та клінічними даними доведено антиепілептичну ефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [145].

Ми вважаємо доцільним проведення експериментальних дослідів та клінічних спостережень, присвячених нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортиоксетином (брінтелліксом) [126, 139]. Для остаточного розуміння перспектив експериментальної картини мінімізації та/або усунення депресивних поведінкових проявів протягом інтеріктального періоду часу за умов хронічного епілептогенезу ми також вважаємо за доцільне провести низку досліджень щодо з'ясування ефективності комплексної корекції несудомної поведінки кіндлінгових тварин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріали дисертації є фрагментами науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України на тему «Експериментально-клінічний аналіз механізмів розвитку пароксизмальних станів за умов гіперактивації окремих утворень мозку» (номер державної реєстрації 0115U006640, термін виконання 2016-2020 р.р.) та на тему «Вивчити патогенетичні механізми хронічного судомного синдрому на моделі фармакологічного кіндлінгу та дослідити ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої корекції шляхом активації протисудомних механізмів» (номер державної реєстрації 0122U000081, термін виконання 2021-2025 р.р.).

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи – дослідження патогенетичних механізмів депресивного синдрому в умовах хронічного судомного синдрому та розробка на цій підставі способу патогенетично обґрунтованої корекції депресивних елементів поведінки.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження:

1. Дослідити зміни позно-тонічної, плавальної, емоційної поведінки, а також мнестичних функцій у тварин на стадіях розвиненого фармакологічного кіндлінга, завершеного кіндлінга та посткіндлінгу.

2. Визначити вплив модуляції холінергічної, дофамінергічної та ГАМКергічної систем стріатуму на вираженість досліджуваних різновидів поведінки у щурів в динаміці хронічного судомного синдрому.

3. Визначити вплив модуляції холінергічної та опіатергічної нейромедіаторних систем та системи збуджуючих амінокислот у щурів при кіндлінг-індукованій хронічній судомній активності.

4. Визначити ефективність роздільного та сумісного введення вортиоксетину з вальпроєвою кислотою, дифенігдідантоїном та фенобарбіталом в аспекті відновлення виявлених порушень поведінки у щурів в динаміці хронічного судомного синдрому.

5. Визначити ефективність роздільного та сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами у хворих з посттравматичною епілепсією.

6. Обґрунтувати за наявними експериментально-клінічними даними доцільність сумісного застосування протисудомних препаратів та антидепресантів за умов комплексної патогенетичної терапії депресивних порушень поведінки.

Об'єкт дослідження – патогенез депресивних станів при хронічній судомній активності.

Предмет дослідження – патофізіологічні механізми формування депресивних елементів поведінки в динаміці хронічної судомної активності та розробка ефективної фармакотерапії.

Методи дослідження - патофізіологічні, поведінкові, фармакологічні, та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності на стадіях розвиненого пікротоксинового кіндлінга, завершеного кіндлінга та посткіндлінга встановлені зміни в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій. При цьому доведено, що на стадії розвиненого кіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіюїдні механізми. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час детермінуються підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації.

На підставі експериментальних даних доведено, що на стадії завершеного пікротоксинового кіндлінгу в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють нейролептичні компоненти. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час відзначаються підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів.

Вперше доведено, що в стадії посткіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіюїдні механізми. В цей момент у досліджуваних щурів відбувається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

За умов експерименту вперше визначені зміни поведінки протягом плавання, емоційних порушень та мнестичних дисфункцій в динаміці формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності. Доведено, що виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

Встановлено, що на стадії розвиненого кіндлінгу поведінка протягом плавання в щурів детермінується активацією холін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем хвостатого ядра та пригніченням його дофамінергічної медіації. На етапі завершеного кіндлінга, а також на стадії

посткіндлінгу плавальна поведінка щурів детермінується активацією холін- та дофамінергічної внутрішньостріарної нейротрансмісії разом із пригніченням ГАМК-ергічної медіації.

Вперше простежена динаміка та вираженість мнестичних дисфункцій при пікротоксиновому кіндлінзі, які характеризуються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. При цьому вперше встановлено, що на етапі формування хронічної судомної активності когнітивні процеси детермінуються активацією внутрішньостріарної холін- та ГАМК-ергічної передачі та пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та посткіндлінга мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи.

Вперше доведено, що найбільш вираженим механізмом мнестичних дисфункцій на етапі формування кіндлінгу є блокування дофамінової передачі стріатуму, на етапі кіндлінгу – активація холінергічної та блокування ГАМК-ергічної передачі стріатуму, на стадії посткіндлінгу – активація дофамінергічної нейротрансмісії.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

Наведені матеріали дисертаційної роботи ґрунтуються на ретельному аналізі інсуючих за даною темою джерел інформації, на серії експериментальних досліджень із застосуванням поведінкових тестів та введенням фармакологічних препаратів, результати яких піддавалися статистичній обробці.

Наукове значення роботи. Доповнено уявлення про патофізіологічні механізми формування несудомних форм поведінки депресивного характеру в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності та розроблено теоретичні підстави для сумісного застосування антидепресивних та

протисудомних препаратів з метою відновлення несудомних різновидів поведінки депресивної спрямованості при хронічній епілептизації мозку. 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.

Доведено опіатергічний механізм формування порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу, а також його холінергічний механізм при сформованому кіндлінзі. Ці дані свідчать про балансуєчі системно-антисистемні взаємовідношення, дисбаланс в яких протягом розвитку пікротоксин-спричиненої форми хронічного судомного синдрому дозволяє сформувати несудомні форми поведінки тварин в інтеріктальний період часу.

Отримані дані вперше демонструють ключову роль стріатуму у формуванні несудомних поведінкових порушень. На 18-й добі відзначається просудомна роль стріатуму, що підтверджується підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. Завершення формування кіндлінгу підтверджується підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням ГАМК-ергічних механізмів. У стадії посткіндлінгу відзначається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше доведено відновлення позно-тонічних порушень поведінки, емоційної дисфункції, мнестичних порушень та змін поведінки протягом плавання, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту вортіоксетину. Співставні з

вортіоксетином мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота.

Дослідження безсудомних різновидів моторної, емоціональної, плавальної, когнітивної поведінки та їх розладів протягом відзначених часових інтервалів формування хронічної епілептичної активності є важливим для застосування визначених порушень поведінкової активності в якості ранішньої діагностики маніфестації епілепсії, коли моторні судомні прояви відсутні, а ймовірні поведінкові розлади не набувають максимальної інтенсивності.

Вперше доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортіоксетину та вальпроєвої кислоти у хворих на посттравматичну епілепсію, що проявлялася переважно редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею автора. Дисертантом за консультативної допомоги заслуженого діяча науки і техніки України професора Р. С. Вастьянова вивчені наукові джерела за темою дисертації, наявні в науковій літературі та в мережі Інтернет, виявлено актуальний напрям дослідження та

розроблена загальна концепція роботи. Дизайн дослідження, визначення мети із задачами її реалізації, а також об'єкта та предмета запропоновані автором. Дисертантом обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання власноруч зібраного первинного матеріалу.

Автором особисто виконані експериментальні дослідження. Дисертантом були проведені досліди по відтворенню кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності, по дослідженню поведінки тварин в динаміці кіндлінга, по дослідженню активності стріатуму при кіндлінзі та посткіндлінзі. Внесок автора був вирішальним при оцінці ефективності запропонованої схеми по введенню вортиоксетину протисудомних фармакологічних препаратів в аспекті відновлення досліджуваних різновидів поведінки депресивної спрямованості.

Інтерпретація та аналіз результатів проведені дисертантом.

Ідеї та розробки співавторів колективно опублікованих робіт у дослідженні не використовувалися. Загальна комплексна оцінка отриманих експериментальних результатів обговорена з науковим керівником, з ним узгоджені також основні наукові положення та висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 7-8 квітня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 21-22 квітня 2016 р.), VII Конгресі Українського товариства нейронаук (Київ, 7–11 червня 2017 р.), всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 16-17 листопада 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С. І. Корхова

«Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20 квітня 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Галицькі Читання», «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження К. Барнарда «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2–3 червня 2022 р.), науковій конференції «XXI читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 23-24 червня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 95-річчю з дня народження Л. В. Прокопової «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 27–28 квітня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з числа яких 8 – одноособові, в тому числі – 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з їх числа 1 стаття в наукометричному виданні, яке індексується базою даних Web of Science) 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях та конгресі за фахом дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 221 сторінці комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 159 найменувань (із них 139 – англомовних).

Дисертація ілюстрована 19 таблицями та 10 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗЛАДІВ ПОВЕДІНКИ
ДЕПРЕСИВНОЇ СПРЯМОВАНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
СУДОМНОМУ СИНДРОМІ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Патогенетичні механізми та коморбідність епілепсії та депресивних різновидів поведінки

Епілепсія є прикладом міждисциплінарної проблеми [20, 27, 39, 40, 77, 99, 103, 104, 155]. Поліморфізм симптомів, що виникають при епілепсії: власне епілептичні напади, психопатологічні розлади, мнестико-інтелектуальні розлади вимагають особливої уваги, як невролога, так і нейропсихолога, а у ряді випадків, і психіатра. Дослідження, присвячені афективним розладам у хворих на епілепсію, нечисленні та суперечливі. Цей факт пов'язаний з тим, що у хворих з епілептичними нападами епізоди емоційних порушень не завжди бувають розпізнані та розцінені як депресивний або тривожний розлад через схожість симптомів із проявами власне нападів чи побічних ефектів протиепілептичних препаратів. У роботах останніх років показано тісну взаємозалежність епілепсії та депресії. З одного боку, перебіг епілепсії нерідко ускладнюється виникненням депресії, а з іншого – наявність депресії підвищує ризик розвитку епілепсії [80, 85], цей факт може знайти пояснення у імовірно загальних механізмах розвитку обох захворювань [87, 88].

Симптоми депресії та/або тривоги при епілепсії часто розцінюються пацієнтом та лікарем як зрозумілий наслідок тяжкого перебігу захворювання, та зв'язуються з психосоціальною дискримінацією [32, 41, 44, 48, 53, 54, 56]. Багато пацієнтів з епілепсією побоюються психіатричного діагнозу через побоювання додаткової дискримінації, а багато неврологів та епілептологів не бажають розпочинати лікування антидепресантами через недостатню

компетенцію при призначенні психофармакологічних препаратів, побоювання виникнення побічних ефектів та недостатню вивченість взаємодії препаратів. Недостатня діагностика афективних розладів при епілепсії має багато пояснень, одним із них є недостатня настороженість епілептологів щодо симптомів, які можуть бути у пацієнтів із депресією. Це пов'язано з тим, що відсутня адекватна підготовка психіатричної настороженості у лікарів неврологів та епілептологів. Інша причина полягає в тому, що депресії при епілепсії мають атипові клінічні прояви, які не вдається класифікувати.

Частота виявлення депресії при епілепсії становить від 6 % до 50 % [27, 35, 57, 61, 70, 73, 74, 76, 80, 85, 88, 114]. Настільки значний розкид даних зумовлений неоднорідними групами пацієнтів, і залежить від форми епілепсії, частоти епілептичних нападів, протиепілептичної терапії та ряду інших факторів.

На перше місце за частотою виявлення виходить депресивний розлад. У пацієнтів з контрольованими нападами депресія виявляється у 3-9 %, у той час як у пацієнтів з нападами, що продовжуються, у 20-55 % [33, 83, 84]. Були обстежені 155 хворих на парціальну епілепсію. Використовувалися шкали HADS (Шпитальна шкала тривоги та депресії) та шкала депресії Гамільтона. Клінічно значущі симптоми депресії були виявлені у 33 % пацієнтів з тривалими, незважаючи на протиепілептичну терапію, нападами і у 6 % пацієнтів – у стадії ремісії, таким чином, був виявлений зв'язок між частотою нападів і виникненням симптомів депресії. Так, при аналізі взаємозв'язку частоти епілептичних нападів у хворих із виявленою депресією у більш ніж половині випадків (55 % пацієнтів) переважали хворі з частими нападами. У разі ефективної терапії, при повному контролі нападів частота депресії у хворих становить не більше 3-9 %. Звідси випливає необхідність адекватної протиепілептичної терапії хворих на епілепсію, т.к. у ряді випадків власне психічні розлади при епілепсії можуть надавати більш виражений негативний вплив на якість життя пацієнта, ніж самі напади [130,

133]. Відомо, що психічні розлади при епілепсії можуть несприятливо впливати на емоційний стан хворого і стати пусковим моментом до розвитку епілептичного нападу, обтяжуючи при цьому перебіг епілепсії в цілому [130]. У 19 % пацієнтів з депресивними епізодами в анамнезі виникають суїцидальні думки, і лише 17 % застосовують терапію антидепресантами [109]. Депресивні епізоди, що повторюються, є основним фактором ризику суїцидальної поведінки при епілепсії [35, 69, 82, 83, 106, 109].

Розглядаючи питання взаємовідносин епілепсії і депресії не можна не відзначити «нового» аспекту цієї старої проблеми, відомого з часів Гіппократа. Йдеться про парадоксальну, двосторонню взаємодію депресії та епілепсії. При цьому не тільки депресія може виникати у хворих на епілепсію, що є загальноновизнаним, але і навпаки, епілепсія може з'являтися через тривалий час після первинного виникнення депресії у формі великого депресивного епізоду [63, 80].

Наявність депресивних епізодів в анамнезі, що передували виникненню епілепсії, зустрічалася у хворих на епілепсію в 6 разів частіше, ніж у контрольних осіб [63], у свою чергу, у хворих на епілепсію в порівнянні зі здоровими особами, депресія в анамнезі зустрічалася в 3,7 раза частіше [80]. Не тільки депресія може виникати в результаті епілепсії, але і, навпаки, епілепсія 2,5-3 рази частіше виникає у хворих, які в анамнезі мали вказівки на депресію [70, 91, 97, 98, 101, 102]. Це може свідчити про загальні патогенетичні механізми, що лежать в основі цих двох захворювань, що, у свою чергу, слід взяти до уваги при виборі терапії як протиепілептичними препаратами, так і антидепресантами.

У літературі обговорюється питання щодо впливу локалізації епілептичного вогнища на розвиток симптомів депресії [108, 133]. Зазначено, що при скроневій локалізації вогнища частіше, ніж за інших форм епілепсії, відзначаються депресії з суїцидальними думками [35, 69, 82, 113]. Розвиток депресії корелює з пізнішим дебютом епілепсії (після 18 років), тривалістю захворювання більше 8-10 років, наявністю епілептиформної активності на

електроенцефалограмі у скроневих відділах лівої півкулі, гіпометаболізмом у лобових відділах, психогенією (фактом свідомості). препаратів з ГАМК-ергічним механізмом дії, та феноменом Ландольта [21, 25]. В даний час залишається актуальним питання про значення сторони розташування епілептичного фокусу в генезі депресивної симптоматики. При цьому більшість авторів схиляються до висновку про те, що «депресогенними» є скоріше лівосторонні скроневі фокуси, ніж правосторонні. Важливо, що за наявності фокусу епілептиформної активності у лівій скроневій частці в патологічний процес часто залучаються і лобові відділи мозку та виникають явища «гіпофронтальності» [78]. З огляду на те, що симптоми дисфункції лобових ділянок є невід'ємною характеристикою ендогенної депресії, слід розуміти, що феноменологічні особливості депресивних станів при епілепсії та ендогенній депресії мають багато спільного. Більш того, вважається, що необхідною умовою для виникнення депресивних розладів при епілепсії є саме поєднання лівостороннього скроневого фокусу та гіпофронтальності [133, 134].

Відзначено частіший розвиток депресії у хворих зі складними парціальними нападами, особливо що виходять із скроневої ділянки, а також у хворих з поєднанням різних типів нападів. У свою чергу, симптоми гіпофронтальності можуть зустрічатися при розташуванні фокусу в лівій скроневій ділянці. У зв'язку з цим вважають, що депресивний розлад представляє швидше клінічний прояв віддаленого ефекту дисфункції лівостороннього скроневого фокусу в межах нейрональних мереж, а не результат локального ефекту в межах медіотемпоральних структур мозку [86-88]. Разом з тим є дані, що показують, що симптоми депресії можуть виникнути і при правосторонніх медіобазальних вогнищах [70, 79]. Таким чином, при розташуванні епілептогенного осередку у скроневій ділянці розташування цього осередку для виникнення депресивної симптоматики ролі взагалі не відіграє. Структурні та функціональні порушення у скроневій та лобовій ділянках відіграють велику роль у розвитку первинної депресії. Тому не дивно, що хворі з лобовою та скроневою епілепсією частіше страждають

на депресію, 19-65 % у різних групах пацієнтів [89, 90]. Пацієнти з психічними симптомами, стадії аури (тобто із залученням лімбічних структур) мають більший ризик виникнення депресії, ніж пацієнти з парціальними нападами без аури або чий аури складаються з моторних або сенсорних симптомів. Були надані переконливі докази зв'язку між тяжкістю депресії та скроневою дисфункцією [94]. В результаті проведення МР-спектроскопії скроневих часток у 33 пацієнтів зі скроневою резистентною епілепсією було виявлено взаємозв'язок між вираженістю змін скроневої ділянки та наявністю симптомів депресії. В іншому дослідженні 40 пацієнтів із скроневою епілепсією виявили зв'язок між вищим показником за шкалою депресії Бека та зниженням перфузії у скроневій та лобовій ділянках за допомогою однофотонно-емісійної комп'ютерної томографії [121]. Було виявлено, що пацієнти, які мають медіальний темпоральний склероз мали більш виражену депресію, ніж інші пацієнти. Переважне залучення лобової ділянки у пацієнтів з епілепсією було показано у дослідженнях із застосуванням позитронно-емісійної томографії. Виявили, що депресія у пацієнтів із скроневою епілепсією пов'язана з двостороннім зниженням метаболізму в нижньолобних відділах навіть у пацієнтів з добре локалізованими скронеvими фокусами [121].

Епізоди великої депресії можуть поєднуватися з дистимією [121]. За даними [109], існує кілька можливих причин формування психічних розладів у пацієнтів з епілепсією, включаючи вплив протиепілептичних препаратів, і нерідко буває важко визначити, чи психопатологічні прояви пов'язані, особливо, симптоми депресії, з медикаментозною терапією, або вони обумовлені впливом інших факторів. У різні роки були спроби виявлення взаємозв'язку впливу протиепілептичних препаратів на виникнення симптомів депресії. Вказується, що найбільша частота розвитку симптомів депресії зареєстрована на фоні терапії барбітуратами, вагабтрином, та топіраматом, досягаючи 10 %, проте вона ще більш висока у пацієнтів із групи ризику щодо розвитку цих порушень [109].

Афективні розлади при епілепсії характеризуються множинністю проявів, серед яких можна виділити вісім ключових симптомів. Вони включають лабільні симптоми (депресивний настрій, анергія, больова симптоматика, інсомнія); лабільні афективні симптоми (страх, тривога) і імовірно «специфічні» симптоми у вигляді пароксизмальної дратівливості та ейфорії [133]. Симптоми депресії зустрічаються найчастіше, проте, у клінічних умовах ці стани часто своєчасно не розпізнаються, що пояснюється розмитістю клінічних та психопатологічних проявів цих розладів у хворих на епілепсію [27, 24-36].

Слід зазначити, що все різноманіття афективної симптоматики (переважно депресивної) прийнято поділяти на кілька підтипів. При цьому відзначають самостійні підтипи: преіктальні депресії (з'являються на початку нападу); іктальні депресії (що представляють, фактично прості парціальні напади) та інтеріктальні депресивні розлади, які виникають незалежно від епілептичних нападів [83, 88].

Іктальні симптоми депресії проявляються під час простого парціального нападу, тобто виникають при збереженні свідомості [88, 89]. Психічні або психо-вегетативні симптоми виявляються у складі близько 25 % аур, частина їх (близько 15 %) містить у структурі симптоми зміни настрою, на першому місці симптоми тривоги чи страху, але на другому місці стоять симптоми депресії, які є найчастішими типами іктального афекту. Іктальні симптоми депресії, як правило, відрізняються невеликою тривалістю, стереотипні, розвиваються поза контекстом або ситуацією і пов'язані з іншими іктальними феноменами. Відчуття ангедонії, почуття провини та суїцидальні думки є найчастішими симптомами. У разі переростання простого парціального нападу в складний парціальний напад, власне депресивний афект знижується і зникає, оскільки настає затьмарення свідомості [91, 92, 97].

Інтеріктальна (міжприступна) депресія - найчастіший прояв емоційних розладів у пацієнтів з епілепсією [88]. Як говорилося раніше, депресивні

епізоди можуть бути ідентичні будь-яким емоційним розладам, описаним у МКБ10 (наприклад, великий депресивний епізод, дистимія, біполярний розлад тощо). Тим не менш, багато випадків інтеректальної депресії не відповідають критеріям жодного емоційного розладу за класифікацією [36, 88].

Існує кілька можливих механізмів, які сприяють розвитку депресії при епілепсії. Вони включають реактивний процес, ятрогенні фактори і нейрохімічні, нейрофізіологічні та структурні порушення, що відносяться до нападів. За даними [70], психосоціальні фактори, з якими стикаються пацієнти з епілепсією, включають стигми, пов'язані з діагнозом епілепсії: відома дискримінація, яку зазнають пацієнти з епілепсією; неприйняття та погана адаптація до діагнозу; непередбачуваність перебігу захворювання та недостатній контроль, спричинений непередбачуваністю частоти епілептичних нападів; нестача соціальної підтримки; необхідність зміни способу життя; припинення водіння автомобіля, зміна роботи і т.і. Психофізіологічна реакція на ці фактори може спричинити розвиток симптомів депресії, яка найчастіше трапляється у пацієнтів з депресивними розладами в анамнезі. Ятрогенні процеси можуть бути пов'язані з симптомами депресії, які індукуються протиепілептичними препаратами (ПЕП), включаючи ті, що мають психотропні властивості [133].

Це особливо очевидно для фенобарбіталу, примідону, вігабатрину, фелбамату, леветирацетаму, топірамату [86]. Протиепілептичні препарати з нормотимічними властивостями, такі як карбамазепін і вальпроати, також можуть іноді викликати депресивні епізоди, хоча в меншій кількості випадків, ніж інші протиепілептичні препарати. Часто депресивні епізоди йдуть за скасуванням ПЕП з нормотимічними властивостями, виявляючи приховані порушення настрою, які купувалися цими ПЕП.

Необхідність призначення антидепресантів за наявності окремих симптомів депресії чи тривоги нині дискутується. Однак комплекс симптомів, який відповідає депресії легкого та середнього ступеня тяжкості вже вимагає призначення антидепресантів. Пацієнти з тяжкими

депресивними розладами, із суїцидальними думками та спробами в анамнезі, біполярними афективними розладами, епілептичними психозами повинні спостерігатися психіатром, а не неврологом.

Вибір препарату для корекції симптомів депресії та/або тривоги вимагає врахування протиепілептичних препаратів, режиму терапії, можливої взаємодії протиепілептичних препаратів та антидепресанту. Таким чином, препарат, що призначається пацієнтам з епілепсією і симптомами депресії повинен мати мінімальну лікарську взаємодію, хороший профіль переносимості, мінімальні побічні ефекти. Згідно з однією з основних теорій, депресія виникає у пацієнта за наявності дефіциту одного з основних біогенних амінів – серотоніну, дофаміну та норадреналіну. Найбільшого розвитку набула концепція розвитку депресії при дефіциті серотоніну. Серотонін відповідає за гарний настрій (власне тимоаналептичний ефект), здійснює контроль за імпульсивними потягами та статевою поведінкою, знижує рівень агресивності, бере участь у регуляції сну та апетиту, зменшує чутливість до болю [72, 93, 95, 111, 145].

За даними літератури, існує безліч даних, що свідчать про те, що порушення обміну серотоніну, норадреналіну, дофаміну, ГАМК та глутамату відіграють роль у патогенезі епілепсії та депресії [5-8, 20, 28, 38]. Такі порушення розглядаються як основний патогенетичний механізм емоційних розладів і є основою для розвитку ефекту антидепресантів. Більше того, зниження серотонінергічної та норадренергічної активності полегшує процеси пошкодження у фокусі, підвищує тяжкість нападів, та підвищує схильність до розвитку нападів у деяких моделях епілепсії на тваринах. За деякими експериментальними даними підвищення рівня норадреналіну та/або серотоніну може запобігти розвитку нападу. У той час як зниження вмісту серотоніну та норадреналіну виявляє зворотну дію. Наприклад, препарати, які порушують вивільнення та синтез норадреналіну або серотоніну, провокують розвиток нападів у щурів. Враховуючи, що окремі симптоми депресії можуть бути частиною епілептичного нападу, даний вид симптомів не вимагає

лікування антидепресантами. Та симптоматика, яка відповідає депресії легкого та середнього ступеня тяжкості, вимагає призначення антидепресантів. Пацієнти з тяжкими депресивними розладами, із суїцидальними думками та спробами в анамнезі, біполярні афективні розлади, епілептичні психози мають спостерігатися психіатром, а не неврологом.

Пацієнти з епілепсією постійно приймають протиепілептичні препарати як у режимі монотерапії, так і в режимі політерапії, багато препаратів впливають на мікосомальні ферменти печінки (система цитохрому P450). Таким чином, препарат, що призначається пацієнтам з епілепсією і симптомами депресії повинен мати мінімальну лікарську взаємодію, хороший профіль переносимості, мінімальні побічні ефекти. Існують роботи, які на експериментальних моделях (щурі) показали, що селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) сертралін викликає дозозалежне зниження частоти нападів у щурів, яке корелює з концентрацією серотоніну в ділянці таламуса [139]. А також доведено, що попередник серотоніну має антиконвульсантний ефект у комбінації із СІОЗС флуоксетином.

У літературі зустрічаються поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з епілепсією та депресією. В одному дослідженні показано, що при застосуванні флуоксетину та циталопраму відзначалося незначне зниження частоти нападів та редукція симптомів депресії [74, 101].

Таким чином, особливий інтерес у лікуванні депресивних розладів у пацієнтів з епілепсією представляють препарати, які відносяться до II покоління антидепресантів – вони є селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). До них відносять: флувоксамін, флуоксетин, сертралін, пароксетин, циталопрам та есциталопрам. Завдяки тому, що препарати цієї групи впливають лише на одну нейромедіаторну систему, вони мають менше побічних ефектів, ніж препарати, що впливають на кілька нейромедіаторних систем (нораденалінергічно, дофамінергічно). Механізм дії СІЗЗЗ полягає в блокаді зворотного захоплення серотоніну, який є

природним процесом збереження нейромедіатора та регуляції кількості вільного нейромедіатора в синаптичній щілині, що зрештою забезпечує адекватну передачу нервового імпульсу через синаптичну щілину.

Таким чином, депресія та тривога є частими коморбідними станами у хворих на епілепсію, що значною мірою впливають на якість життя пацієнтів та посилюють соціальну дезадаптацію, що потребує особливої уваги лікаря та своєчасного виявлення та призначення відповідного лікування.

1.2. Порівняльні патогенетичні механізми та основні напрямки фармакотерапії посттравматичної епілепсії та депресії

Вважається, що основним етіологічним фактором епілепсії у дорослих є набута схильність. В результаті раніше перенесених захворювань головного мозку різної етіології, формується майбутнє «епілептогенне вогнище» - локальне нейродеструктивне ураження, з наступним етапом клінічного маніфесту епілепсії. До основних етіологічних причин виникнення епілепсії в похилому віці відносяться: судинні захворювання головного мозку (ГМ), наслідки травм ГМ, новоутворення ГМ, дегенеративні захворювання, інфекційні захворювання ЦНС, токсико-метаболічні розлади.

Різноманітність етіологічних факторів зумовлює різні патогенетичні механізми розвитку епілепсії [3, 7, 8, 20, 26, 27, 29-31, 39, 40, 103, 148, 149]. Епілепсія літнього віку характеризується моновалентністю етіологічних факторів, тобто причиною, тригерним механізмом початку захворювання і є одним із факторів ушкодження головного мозку (інсульт, черепно-мозкова травма, наявність нейроінфекцій, неопластичні процеси, екзогенні або ендогенні хронічні інтоксикації), що призводить до розвитку патогенетичних змін у вигляді гіперсинхронізації та порушення балансу нейромедіаторних систем [122, 125, 158]. Серед факторів, що сприяють розвитку епілепсії в літньому віці необхідно звернути увагу на зростання та частку осіб старших вікових груп, збільшення ризику розвитку церебральної судинної патології,

новоутворень та травм головного мозку, грубі когнітивні порушення, які стають значущими чинниками ризику епілепсії у пацієнтів похилого віку [122, 158]. Частина дослідників відзначають, що причинами, що призводять до розвитку епілептичних нападів можуть бути судинні захворювання ГМ (близько 50 %) та деменції (11-16 %), новоутворення ГМ (4 %), наслідки травматичних поразок ГМ (від 1 % до 3 %) [105, 122, 140]. Однак існує інша думка, що причиною виникнення епілепсії в літньому віці можуть бути судинні захворювання ГМ у 58,3 % випадків, потім наслідки травм ГМ у 12,5 %, а в інших випадках розвиток епілепсії пов'язаний з наслідками перенесених інфекцій ГМ, дегенеративними захворюваннями та пухлинами мозку, а також з алкогольною енцефалопатією, що складає сумарно 29,2 % випадків [158].

Отже, на першому місці серед етіологічних факторів розвитку ЕПВ стоять судинні захворювання ГМ, які становлять від 30 % до 61,2 % випадків [122]. Судинні захворювання ГМ є однією з основних причин розвитку епілепсії у літньому віці [42, 45].

Погляд інших авторів діаметрально протилежний - частіше ішемічні інсульти призводять до епілепсії в період від 1 року до 5 років (58).

На другому місці за значимістю та частотою етіологічного фактора у розвитку посттравматичної епілепсії (ПТЕ) стоять травми головного мозку. Вік старше 60 років є важливим фактором ризику розвитку посттравматичної епілепсії. Травми головного мозку, які виникли головним чином в результаті падінь, розглядаються як причина у 3 % – 20 % випадків епілепсії серед осіб похилого віку [60]. Провідними факторами, що визначають підвищений ризик розвитку ПТЕ, є топічна локалізація пошкодження кори головного мозку, поширеність пошкодження кіркових і підкіркових структур, втрата свідомості, посттравматична амнезія більше 24 годин, вдавлений перелом кісток черепа, забій мозку і субдуральна гематома, які у віддаленому періоді запускають патогенетичні механізми розвитку епілепсії на тлі інволюціонуючого мозку і супутньої соматичної патології у літніх пацієнтів

[62, 75]. На третьому місці за частотою розвитку ПЕП стоять пухлини головного мозку підкоркової локалізації. Судомні локальні напади можуть бути характерними симптомом пухлин у пацієнтів будь-якого віку, які більш типові для низькодиференційованих первинних пухлин, ніж для високодиференційованих або метастатичних [43, 65]. У пізнішому віці найпоширенішими пухлинами, які ініціюють судомні напади, є гліоми, менінгіоми і метастатичні пухлини.

Отже, серед симптоматичних епілепсій у дорослих, найпоширенішими є - посттравматична та постінсультна форми. Треба відмітити, що ПТЕ притаманна для молодих працездатних дорослих, в відмінну від епілепсії після перенесеного мозкового інсульту переважно в похилому віці.

ПТЕ є хронічним захворюванням, що розвивається після ЧМТ і характеризується повторними неспровокованими нападами, порушенням рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів [11, 19, 55].

В структурі епілепсій на ПТЕ підпадає 5-7 %, а з усіх вперше зареєстрованих - 10 % [46, 58]. У осіб 15-30 років ПТЕ зустрічається частіше (20 % від усіх симптоматичних форм Е), причому, в залежності від тяжкості ЧМТ, ці показники становлять від 1,9 до 37 % [11]. За аналогічними даними Ding K. - в США поширеність ПТЕ коливається від 2 до 50 % [51].

Необхідно враховувати механізми ЧМТ, умови пошкодження, різноманіття зацікавлених структур і систем, локальність або дифузність ураження, а також їх поєднання; статична і динамічна дія за типом удару або імпульсу з контактними або інерційними феноменами, деформаціями, змінами обсягу черепа, варіантів лінійного, кутового обертального прискорення, вплив стискаючих і розтягуючих сил і інших механічних ефектів; порушення мозкового кровообігу, ліквородинаміки, нейродинамічних процесів з вивільненням збуджуючих амінокислот, гіперактивацією глутаматних рецепторів, підвищенням до токсичних рівнів концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів, активних

альтеруєчих радикалів, а також зниження антиоксидантного захисту, ініціація загибелі нейронів та ін. [2]. Обов'язково до патологічного процесу залучаються нейроендокринна та імунна системи [1].

Слід враховувати, що ПТЕ можна розглядати будь-який напад, що виник після перенесеної ЧМТ [1, 11]. Діагноз ґрунтується тільки на факті появи епіпароксизму після ЧМТ [11] без урахування можливості його виникнення незалежно від неї або існування різних факторів, а також їх комбінації, що впливають на епілептогенез.

Вище наведене положення має на увазі, що патогенетичні механізми ЧМТ супроводжуються різноманітним клінічним і параклінічним проявом, в т. ч. частотою, відстроченістю виникнення епілептичних нападів. Можуть комбінуватися з іншими патологічними проявами наслідків ЧМТ [59].

В продовження вищесказаного слід відрізнити напади раннього періоду ЧМТ, коли на перший план виступають зміни метаболізму і функціонування мозку в екстремальних умовах з розвитком ушкодження судин, аксонів, змін внутрішньочерепного тиску, вазопарез, вазоспазм, зміною кровонаповнення, електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги, ліквородинаміки, набрякового і дислокаційного синдромів [12, 60, 62].

Відома пряма залежність від тяжкості ЧМТ і ризиком розвитку ПТЕ. Тяжка ЧМТ підвищує ризик розвитку ПТЕ у 29 разів проти легкої (в 1,5 рази). У дітей до 14 років питома вага ПТЕ може скласти до 14 % [60], в той же час у осіб старше 65 років цей показник дорівнює 8 % [12].

Відомо, що для ЧМТ переважає вогнищеве ураження мозку, однак сучасні дослідження вказують на наявність дифузного патологічного процесу. Такі зміни в ЦНС співіснують і взаємодіють між собою [51].

Посттравматичний епілептогенез це насамперед легка збудливість нейронів, генерація спонтанної активності на тлі спайково-запальних змін, гліозі, стимуляція нейрогенезу, синаптогенезу, колатеральний спраутинг формують епілептичне вогнище [21, 23]. Такі патологічні детермінанти пояснюють тривалий період маніфестації ПТЕ [21].

Окрім пролонгації формування генератора патологічної збудливості з депресією пластичності, адекватної сумісного функціонування нейронів та міжнейрональних процесів, необхідно враховувати генетичну схильність, структурні та трансмітерні зміни у розвитку мозку, глії, можливі умови кіндлінгу [3, 20 116].

В результаті впливу ендогенних біоактивних речовин на епілептизовані нейрони, останні індукують інтактні клітини, та поступово синхронізують їх активність до стану реалізації судом. В подальшому пригнічується гальмування нейронів та активується генератор патологічного збудження навіть на слабкі подразники. Епілептогенез характеризується формуванням вторинних генераторів, які в подальшому можуть переважати над основним, тим самим визначаючи різноманітність і трансформацію пароксизмів. Таким чином, осередки епіактивності можуть змінювати місце розташування та мінятися ролями.

Генератор гіперзбудження здійснює патологічні взаємовідносини з іншими підсистемами ЦНС «епілептизуючи» мозок [17]. При формуванні ПТЕ можлива дезорганізація роботи і пошкодження антиепілептичної системи, що проявляється в анатомо-функціональних змінах у хвостатому ядрі, таламусі, склерозі гіпоталамуса, кістозних утвореннях в перимозочковому просторі, мозочку, незвичайному положенні мигдалин і т.і. [2, 23, 17].

Клінічно виділяють негайні (перша доба) та ранні (тиждень) напади після перенесеної травми – це неспецифічна реакція на тяжке пошкодження мозку [1] та не може бути в повній мірі проявом епілепсії. Найбільш часто це проявляється у 5 % пацієнтів при важкій травмі та пошкодженні оболонки мозку, у дітей досягають 30-35 % і зазвичай мають сприятливий прогноз. Більш ймовірно виникнення пароксизмів, особливо у дітей при вдавнених переломах черепа, проникаючій ЧМТ, внутрішньочерепних гематомах. Основна їх маса маніфестує в першу добу після ЧМТ (72-84 %) у вигляді генералізованих тоніко-клонічних нападів. Надалі вони стають фокальними

(понад 50 % - прості парціальні, частіше моторні прояви клонічних судом на протилежному вогнищу боці) або вторинно генералізованими. Не виключається виникнення у одного пацієнта обох типів нападів [1]. У дітей досить часто (10 %) розвивається епістатус [11].

Можливі варіанти виникнення ранніх пароксизмів на фоні зниженого порогу судомної готовності та наявності преморбідного обтяження.

Відомо, що хронічна алкогольна інтоксикація, абстинентний синдром, початок делірію сприятимуть появі нападів. Вони займають друге місце по частоті (15 %) від усіх нападів. Є думка, що це результат сумованого пошкодження ЦНС на тлі зміненого етанолом і продуктами його метаболізму медіаторного балансу, внутрішньоклітинного транспорту біологічно активних речовин та ін.

Окрема гіпотеза епілептогенезу нагадує собою кідлінг-модель епілепсії за рахунок періодичного скасування етанолу. А щодо ПТЕ – треба враховувати роль сумарного впливу, коли стресовий фактор відміни алкоголю накладається на травматичне ушкодження мозку.

При епілептогенезі у випадках відкритої ЧМТ превалюють і втручаються у його формування рубцеві зміни в області конвексимальних відділів мозку [11]. При закритій ЧМТ (ЗЧМТ) виникають множинні забої, в т.ч. в області гіпокампу. В результаті незалежно від вогнищ в неокортексі в пошкоджену гіпокампі епіактивність починає поступово домінувати [16].

У віддаленому періоді виникають відстрочені вторинні пошкодження мозку, в т. ч. з накопиченням глутамату і появою ексайтотоксичності, шкідливою дією вільних радикалів та ін. Важливу роль відіграють порушення в імунній системі, а також дезорганізація функцій ВНС [1]. Описано кореляційні зв'язки виникнення епілепсії зі ступенем розвитку гідроцефалії, гіпоперфузії скроневої ділянки. Можливе виникнення ПТЕ при недостатньому формуванні гліального бар'єру в місці пошкодження мозку [16, 19]. Таким чином може підтримуватися поступова епілептизація з відстроченням виникнення нападів, тобто тривалим латентним періодом. Наприклад, до двох років у 18-86 % осіб, що перенесли ЧМТ. Термін

маніфестації: 40 % в перші 6 місяців; 10-20 % - протягом року і 20 % - протягом двох років від моменту ЧМТ. Останні 20 % - від 3 до 5 років. Зв'язок пароксизмів з ЧМТ втрачається та досягає фонового рівня після 10 років [51].

При ПТЕ найбільша частота локалізації вогнища патологічної активності нейронів в лобовій (36 %) і скроневої (56 %) областях мозку, які є високоепілептогенними ділянками [11, 75]. В сучасній літературі виділяють лезіональну форму ПТЕ, коли патологічна активність виникає в перифокальному осередку пошкодження. Нелезіональна форма симптоматичної епілепсії стосується пошкоджень гіпокампальних відділів і переважає в структурі набутої епілепсії.

Як було сказано вище, ПТЕ охоплює весь спектр існуючих нападів: фокальних без змін, або із затьмаренням свідомості, а також і білатеральних тоніко-клонічних. Все ж первинно-генералізовані напади як і абсанси зустрічаються значно рідше і можливо, ЧМТ не є їх причиною [51].

Лезіональна форма - є основним типом нападів і включає в себе фокальні, білатеральні тоніко-клонічні з різними варіантами клініко-енцефалографічної генералізації. Вони часто поєднуються з простими і складними парціальними нападами, при цьому, будь-який з них може генералізуватися. Фокальні напади дуже різноманітні за своєю клінічною картиною - від відхилень в поведінці до втрати свідомості [11].

При скроневих нападах в 2/3 спостережень виникають вегетативні, психотичні, соматосенсорні, нюхові, смакові та інші короткочасні фокальні пароксизми. Прояви фокальних без втрати свідомості випадків різноманітні. При локалізації вогнища в лобовій долі частіше переважають моторні компоненти [59].

Вегетативні дисфункції виникають при ЧМТ і супроводжують її наслідки на всьому протязі розвитку травматичної хвороби мозку. Порушується процес адаптації, що сприяє формуванню відносної резистентності до терапії віддалених наслідків ЧМТ, в т. ч. ПТЕ.

Істотний внесок в патогенез і перебіг симптоматичної епілепсії вносять супроводжуючі її коморбідні порушення, в першу чергу когнітивні та психо-

емоційні розлади. Поширеність депресії після ЧМТ сягає до 42 % проти 2,1 % в популяції [142]. У випадку наявності епілепсії депресивні нашкодження також є частим синдромом (32,5 %). Таким чином, депресія є коморбідною до ЧМТ та ПТЕ, впливає на клінічний перебіг, структуру епілептичних нападів та їх частоту, прогноз, якість життя, тактику лікування

За останні десятиріччя вивчення емоційної сфери у пацієнтів з ПТЕ, є нечисленними та суперечливими [46, 51, 55, 60, 62, 75, 112, 142].

Встановлено, що у формуванні депресивної симптоматики беруть участь соціальні, особистісні, біологічні фактори. Крім цього, наслідки травми можуть мати органічну природу в «зацікавлених» для патогенезу емоційних розладів структурах мозку. У зв'язку з цим необхідно враховувати локалізацію ураження. Частота і вираженість депресивних і тривожних переживань часто пов'язана з фронтальними відділами мозку [32, 53]. У той же час існують відомості, що ступінь і обсяг пошкодження не впливають на частоту і вираженість емоційних симптомів [37, 41, 48,].

Ускладнення діагностики емоційних розладів в структурі епілептичних нападів обумовлені схожістю емоційних і власних проявів епілептичних випадків. При цьому провідну роль грає лімбіко-ретикулярний комплекс - складова частина розвитку такого роду порушень, атрофічні порушення, які особливо часто розвиваються в гіпокампі (регулятор когнітивної сфери) з подальшим розвитком гіпокампального склерозу [10, 13].

На виникнення емоційних нашкоджень безпосередньо впливають ПЕП, їх властивості, частота та доза, безперервність прийому. Ці обставини потребують уваги для застосування ПЕП та подальшого вивчення їх дії. Крім цього, обережно треба призначати препарати, які впливають на нейротрансмісію. Треба враховувати положення про так звану насильницьку нормалізацію – пригнічення пароксизмів з можливим загостренням психо-емоційної дисфункції [13].

Когнітивний дефіцит при епілепсії є коморбідним станом з основними проявами у вигляді порушення пам'яті, уваги, брадіфренії, які можуть посилюватися депресією [26, 34, 36, 79, 86, 108, 112]. Ці обставини

пояснюються патогенезом розвитку ПТЕ, де фігурує органічне ушкодження структур мозку, нейротрансмітерний дисбаланс. При епілепсії виникають атрофічні порушення ЦНС, які особливо часто розвиваються в гіпокампі (регулятор когнітивної сфери) у вигляді зниження кількості нейронів, розвитку гіпокампального склерозу. Крім цього частота нападів, прийом ПЕП також впливають на інтелектуально-мнестичні функції [34, 79, 86].

Ступінь важкості когнітивного дефіциту корелює з локалізацією вогнищ епілептичної активності [79]. При наявності травматичної та/або епілептичної енцефалопатії когнітивний дефіцит швидко досягає максимальної виразності до стану деменції. Треба звернути увагу на те, що важливим аспектом розвитку і прогресування мнестичних розладів є дисфункція нейротрансмітерної складової ЦНС, що потребує корекції [19].

1.3. Клінічні особливості депресивних проявів у хворих з епілепсією

Згідно з сучасним визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги, епілепсія - це захворювання (розлад) головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до генерації (розвитку) епілептичних нападів, а також когнітивними, нейробіологічними, психологічними та соціальними наслідками цього стану. Епілепсія є одним із небагатьох неврологічних захворювань, що супроводжується розвитком психічних та поведінкових порушень. Ще до середини минулого століття епілепсію вважали за психічне захворювання. В даний час, завдяки уявленню, що склалося, про процеси епілептогенезу, пов'язаних з порушенням мозкових функцій, у тому числі, генетично обумовлених, епілепсія тепер розглядається в ряді неврологічних захворювань [22, 24, 33].

Внаслідок таких змін відбувся помітний прогрес у вивченні та розумінні неврологічних аспектів епілепсії та пошук нових способів досягнення контролю епілептичних нападів, але, при цьому, значна частина психіатричних аспектів епілепсії тривалий час ігнорувалась. На щастя, такий односторонній погляд на епілепсію, на сьогоднішній день, повністю

подолано: більшість неврологів вважає корекцію психічних розладів при епілепсії найважливішою складовою лікування, здатною позбавити пацієнта від стигм діагнозу епілепсії. Численні дослідження показали, що депресивні розлади є найчастішими психічними розладами, асоційованими з епілепсією, що значно погіршують якість життя пацієнтів [37, 41, 48, 49, 53, 54].

Загальна річна кількість витрат на лікування депресивних розладів у Європі оцінюється в 92 мільярди євро в 2010 році, у зв'язку з цим пріоритетними завданнями охорони здоров'я є своєчасна діагностика та ефективне лікування депресивних розладів.

Депресивні розлади є серйозною клінічною проблемою сучасної психіатрії [51, 70], оскільки, незважаючи на успіхи в сучасній психофармакології, 19-34 % пацієнтів залишаються несприйнятливими до терапії сучасними антидепресантами [53, 57, 127]. Численні дослідження, проведені за останнє століття, виявили закономірний зв'язок між порушенням настрою та епілепсією. Депресивні розлади охоплюють близько 20-55 % хворих на епілепсію з рекурентними нападами і 5-10 % - з нападами, що піддаються контролю. Проспективні популяційно-когортні дослідження показали, що пацієнти з епілепсією мають дуже високий ризик розвитку коморбідних депресивних симптомів порівняно з контрольною групою. Крім того, згідно з епідеміологічними дослідженнями, поширеність депресивних симптомів у осіб, які страждають на епілепсію, значно вища (36,5 %), ніж у пацієнтів, з іншими хронічними захворюваннями, такими як бронхіальна астма та цукровий діабет (27,8 % та 22,5 %, відповідно). Найбільш помітний зв'язок з депресією виявляється у фармакорезистентних пацієнтів із фокальною епілепсією [95].

Основними причинами розвитку афективних розладів у пацієнтів з епілепсією є психогенні фактори, що виникають при лікуванні протиепілептичними препаратами або після нейрохірургічних операцій, а також нейробіологічні фактори [34-36, 85]. Раніше в генезі депресивних розладів у хворих на епілепсію переважала точка зору про домінуючий вплив психогенних механізмів. Цей підхід і сьогодні не втратив своєї цінності. З

цієї причини розглядається значення психосоціальних характеристик у житті хворих на епілепсію. На перше місце можна поставити фактори стигматизації та соціальної дискримінації, які можуть призвести до втрати роботи та сім'ї у хворих на епілепсію. Разом з цим у формуванні афективної симптоматики істотну роль відіграють механізми «навченої безпорадності», в суті якої полягає страх втрати сім'ї або роботи через хворобу. Це веде до зниження соціальної активності, трудової дезадаптації та у результаті – формування депресивних розладів. Однак протягом останніх понад тридцяти років вважається, що у виникненні афективної симптоматики при епілепсії основну роль відіграють переважно нейробіологічні механізми [56, 86].

У процесах формування депресивних розладів важливе значення надається певним типам епілептичних нападів (зокрема, складним парціальним), локалізації вогнища епілептичної активності (переважно, в медіальних відділах скроневих ділянок головного мозку, при лівому розташуванні епілептичного вогнища); частоті нападів, тривалості перебігу захворювання та ранньому віку дебюту захворювання. Про важливість значення біологічних факторів для виникнення афективної симптоматики при епілепсії свідчить той факт, що за інших серйозних неврологічних захворювань депресивні розлади трапляються набагато рідше, ніж при епілепсії. В даний час обговорюються протилежні погляди на феноменологію депресивних розладів у хворих на епілепсію. Деякі дослідники вважають, що депресивні розлади насамперед характеризуються ендогенними стигмами, тоді як інші, навпаки, обговорюють реактивну природу депресивних розладів, асоційованих з епілепсією. Порівняльне дослідження клінічних проявів депресивних розладів у пацієнтів з епілепсією та пацієнтів з ізольованою депресією показало, що депресивні розлади, пов'язані з епілепсією, характеризуються низьким рівнем невротичних ознак, таких як почуття тривоги, почуття провини, відчуття безнадійності, низька оцінка та соматизація. У той же час, у хворих на епілепсію з асоційованими депресивними розладами частіше зустрічалися такі психотичні симптоми як паранойя, маячні включення. Хоча сучасна психіатрія і дотримується таких

систем класифікації, як МКБ-10 та DSM-V, більшість дослідників визнають, що психопатологічні розлади, пов'язані з епілепсією, можуть виходити за межі традиційних описів депресивних розладів у сучасних системах класифікації.

Відомо, що епілепсія може погіршити одні симптоми депресивних розладів і придушити інші, що призводить до зміни клінічної картини розладів депресивного спектра, що значно утруднює діагностику цієї групи хворих [57, 61, 70]. Однак, у деяких пацієнтів цілком можливо класифікувати розлади настрою відповідно до сучасних класифікацій. Наприклад, за даними [90], з 97 пацієнтів з резистентною формою епілепсії та депресивним епізодом, 28 (29 %) пацієнтів відповідали критеріям DSM-IV великого депресивного епізоду. Інші 69 (71 %) пацієнтів не повністю відповідали критеріям DSM-V в будь-якій категорії розладів настрою. По-перше, критеріям відповідає тривалість епізодів депресивного настрою. Клінічна картина цієї категорії пацієнтів часто включає наступні симптоми: низька толерантність до фрустрації, лабільність настрою, ангедонія, тривога, дратівливість, неприємні відчуття в тілі, які важко вербалізувати, включаючи біль.

Більшість симптомів характеризується швидким наростанням та згасанням із циклічним повторенням. Епізоди активних симптомів чергуються з періодами благополуччя, які тривають від одного до декількох днів. Описана вище семіологія більше схожа на дистимічний розлад, але періодичні включення періодів без психопатологічних симптомів, суперечать критеріям МКБ-10 для цього стану. Крім того, феноменологія депресії також може маскуватися психотропними побічними ефектами протиепілептичних препаратів. Імовірно, дисфоричні симптоми, як небажаний результат сучасних антиепілептичних препаратів (АЕП), характеризуються більшою тривалістю, а депресивні симптоми - більшою вираженістю, ніж дратівливість. Більшість авторів визнає, що між великими депресивними епізодами у пацієнтів з епілепсією спостерігається дистимія, в клінічній картині якої переважає дратівливість. Загальновизнано, що феноменологія депресії у хворих на епілепсію відрізняється від первинної депресії та депресії, пов'язаної з іншими неврологічними захворюваннями.

Більше того, є дані, що свідчать про збільшення за останні 10 років числа хворих на епілепсію з деякими формами психічної патології, зокрема, майже втричі зросла частота афективних транзиторних розладів [96, 119]. Не знижується і кількість психозів, які спостерігаються у 7-11 % хворих на епілепсію [124, 129, 132]. За різними оцінками у 20-80 % хворих відзначаються афективні, когнітивні та особистісні розлади, визнані найбільш поширеними [131, 141]. Навіть при доброякісних формах захворювання, які часто не вимагають призначення специфічної антиконвульсивної терапії, згідно з нещодавно проведеними дослідженнями, вже в період дебюту може бути виявлено нейропсихологічний дефіцит та відповідні психічні порушення [79, 86]. Все це ставить перед дослідниками завдання подальшого глибшого вивчення механізмів епілептогенезу та патогенезу психічних розладів при епілепсії, дослідження біологічних основ фармакорезистентності та можливостей запобігання її формуванню, розробки стратегій, що гальмують прогресування захворювання [86, 100].

Висновки до розділу 1

Таким чином, відзначимо, що на підставі проведеного аналізу даних наукової літератури на тему нашого наукового дослідження можна зробити такі висновки. По-перше, патофізіологічні механізми хронічної судомної активності є складними та багатокомпонентними. По-друге, цікавими постають зміни поведінки протягом інтеріктальних періодів за умов хронічної судомної активності, які розглядаються в якості елементів депресивного різновиду поведінки. При цьому слід відзначити актуальність дослідження спільних патогенетичних механізмів епілепсії та депресії, які, за думками багатьох фахівців, мають спільні механізми. І насамкінець, логічною передумовою проведення нами низки експериментальних досліджень та клінічних спостережень з патогенетичної точки зору є намагання дослідити ефективність фармакологічної корекції депресивних проявів поведінки при хронічній судомній активності шляхом сумісного застосування антидепресивного фармакологічного засобу та протисудомних препаратів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційні досліді виконані у двох, пов'язаних поміж собою та запланованих згідно зі сформульованою метою роботи, блоках експериментів, які завершуються розділом клінічних спостережень.

У першому розділі власних досліджень мають бути з'ясовані особливості та визначені залежності від стадії формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності різних форм несудомної поведінки експериментальних тварин.

У другому розділі власних досліджень має бути визначена ефективність корекції обраних для дослідження несудомних форм поведінки у щурів на різних етапах формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності за допомогою роздільного та сумісного введення вортіоксетину (ВТ) та протисудомних препаратів.

На підставі отриманих експериментальних даних у третьому розділі власних досліджень має бути подана клінічна оцінка ймовірної ефективності досліджуваної в експериментальних дослідах схеми патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції несудомних різновидів поведінки.

2.1. Експериментальні тварини

У дослідженнях, присвячених механізмам виникнення, розвитку й припинення епілептиформної активності при експериментальних моделях хронічної судомної активності, а також при дослідженні судомної та несудомної поведінки переважним об'єктом дослідження є мозок щура [3, 20]. Виходячи зі сформульованої мети та завдань даної наукової роботи, експериментальними тваринами в ній були обрані щури-самці лінії Вістар.

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 до, 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). Теперішню роботу було ухвалено Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №126 від від 07.12.2017 р.).

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 160 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою (22±1) °С.

З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами [3].

В першій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 11 груп наступним чином:

1-а група – контрольні тварини (n=9), яким в/очер вводили фізіологічний розчин натрію хлориду;

2-а група – кіндлінгові щури (n=11), в яких кіндлінг відтворювали щоденними в/очер введеннями пікротоксину (ПКТ“Sigma-Aldrich”, Німеччина) підпороговою дозою (в одному із обраних для дослідження періодів кіндлінга);

3-я група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили агоніст ацетилхолінових рецепторів карбахол (КРБ; «Карбахолін», «Хіміко-фармацевтичне об'єднання», Росія, 100 нг);

4-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили антагоніст ацетилхолінових рецепторів скополамін (СКО; ВАТ “Монфарм”, Україна, 500 нг);

5-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили агоніст дофамінергічних рецепторів апоморфін (АПО; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 250 нг);

6-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили антагоніст дофамінергічних рецепторів галоперидол (ГЛП; “Gedeon Richter”, Угорщина, 500 нг);

7-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили агоніст ГАМК-ергічних рецепторів мусцимол (МСЦ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 2,0 нг);

8-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/стр вводили антагоніст ГАМК-ергічних рецепторів бікукулін (БК; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 20 нг);

9-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор опіатних рецепторів налоксон (НАЛ; “Dupont”, США, 1 мг/кг, в/очер);

10-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили неконкурентний антагоніст глутамат/аспаратних рецепторів кетамін (КЕТ; “Callipsol”, Gedeon Richter, Угорщина, 5 мг/кг, в/очер);

11-а група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили М- холіноблокатор атропін (АТР; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 1 мг/кг, в/очер).

Налоксон, кетамін та атропін розчиняли в 5 % розчині метилцелюлози (Methocel, “Serva”, Німеччина).

Дози агоністів та антагоністів нейромедіаторних систем обирали за даними [3, 4]. Препарати вводили в умовах вільної поведінки тварин через попередньо стереотаксично імплантовані канюлі у хвостате ядро за допомогою мікроін'єктора ‘SGE’ (Австралія) об'ємом 2,0 мкл.

В другій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 11 груп наступним чином:

1-а група – контрольні тварини (n=9), яким в/очер вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl;

2-а група – кіндлінгові щури (в одній із стадій кіндлінгу, n=11);

3-я група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили вальпроєву кислоту (ВПК; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; 100 мг/кг, в/очер);

4-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили дифенілгідантоїн (ДФГ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; 100 мг/кг, в/очер);

5-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили фенobarбітал (ФБ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; 5,0 мг/кг, в/очер);

6-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким вводили вортиоксетин (ВТ; “Lundbeck”, Данія; 5,0 мг/кг, п/шкірно);

7-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно вводили ВПК та ВТ;

8-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно вводили ДФГ та ВТ;

9-а група – кіндлінгові щури (n=6), яким сумісно вводили ФБ та ВТ;

10-а група – кіндлінгові щури (n=8), яким вводили налоксон (НАЛ; “Dupont”, США, 1 мг/кг, в/очер);

11-а група – кіндлінгові щури (n=8), яким вводили кетамін (КЕТ; “Callipsol”, Gedeon Richter, Угорщина, 5 мг/кг, в/очер);

12-а група – кіндлінгові щури (n=8), яким вводили атропін (АТР; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 1 мг/кг, в/очер).

2.2. Моделі судомного синдрому, які було застосовано в роботі

Відповідно до мети роботи та сформульованих завдань в експерименті було відтворено хронічний судомний синдром. Застосували різні часові інтервали формування хронічної судомної активності: 18-у добу відтворення кіндлінгу, яку вважали стадією розвиненого хронічного судомного синдрому, 24-у добу відтворення кіндлінгу, яка є стадією сформованого хронічного судомного синдрому, та стадію посткіндлінгу (після 14-денного інтервалу

після закінчення формування кіндлінга, 38-а доба досліду), яку вважали стадією підвищеної судомної готовності [136].

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 [20]. Конвульсанти вводили об'ємом 0,10-0,20 мл в однакових умовах (у той самий час доби, у лабораторії з однаковою освітленістю, вологістю, температурою і шумовим фоном). Після ін'єкції ПКТ щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 см x 25 см x 30 см) і спостерігали протягом 60 хв. Тваринам контрольних груп в аналогічних умовах вводили однакову кількість 0,9 % фізіологічного розчину NaCl (pH=7,4).

Судоми визначали візуально й оцінювали в такий спосіб: 0 балів - відсутність судорожної реакції; 1 бал - міоклонічні здригання голови чи тулуба; 2 бали - клонічні судороги м'язів тулубу і кінцівок; 3 бали - підйом на задні кінцівки ("поза кенгуру"), повторні клонуси м'язів передніх кінцівок; 4 бали - генералізовані клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік, вегетативними розладами і післянападовою депресією; 5 балів - смертельні судоми або повторні генералізовані клоніко-тонічні напади [3, 20, 151].

Поведінку тварин досліджували у вільні від судомних проявів періоди часу – протягом інтеріктальних періодів. Зазвичай це було через 4-6 год після тестуючого введення ПКТ в однаковий час кожної доби в однакових умовах.

2.3. Операційна підготовка тварин: імплантація електродів для реєстрації електричної активності і канюль для внутрішньомозкових уведень. Внутрішньомозкові введення препаратів

В окремих серіях дослідження для модуляції активності хвостатого ядра внутрішньостріарно вводили агоністи та антагоністи відповідних нейромедіаторних систем. З цією метою в хвостаті ядро імплантували

канюлі. Канюлі – це електролітично заточені голки з нержавіючої сталі із зовнішнім діаметром 0,6 мм; довжина канюлі залежала від локалізації структури і складала, в середньому, від 5,0 до 9,0 мм. Для їх імплантації щурів наркотизували за допомогою внутріочеревинних ін'єкцій гексенала (100 мг/кг) і фіксували в стереотаксичному апараті Ковача (Угорщина).

Після фіксації голови тварини здійснювали інфільтрацію м'яких тканин голови та області зовнішнього слухового проходу 0,5 % розчином новокаїну. Стереотаксичну імплантацію канюль проводили через висвердлені за допомогою бор-машини БЕМ-06М трепанаційні отвори відповідно до атласу L.Kruger (1995) по наступних координатах - AP=+0,8; L=3,0; H=4,5 [115].

Внутрішньомозкові введення препаратів здійснювали з допомогою мікроін'єктора "Hamilton" ("SGE", Австралія), з'єданого за допомогою поліхлорвінілової трубки діаметром 800 мкм з ін'єкційною, електролітично заточеною голкою зовнішнім діаметром 400 мкм. Фармакологічні препарати вводили в об'ємі 0,5-2,0 мкл 0,9 % фізіологічного розчину NaCl (pH=7,4) зі швидкістю 1,0 мкл/хв.

2.4. Поведінкові тести

Вираженість поведінкових реакцій у щурів відзначали в динаміці ПКТ-індукованого кіндлінга тричі: (а) протягом періоду формування кіндлінга – у відповідь на 18-е введення епілептогену, (б) безпосередньо по закінченні відтворення кіндлінгу – через добу після останнього 24-го введення ПКТ та (в) наприкінці періоду посткіндлінгу – на 38-ій добі досліду.

В щурів у вказаних трьох епізодах формування кіндлінга оцінювали позно-тонічну поведінку за методикою [117], згідно якої, у щурів визначали наступні поведінкові тести:

1. Оцінка положення передніх кінцівок тварин при їх положенні на горизонтальній площині. Виділяли два типи цього симптому: а) лапи широко розставлені та б) лапи знаходяться під тулубом.

2. Рефлекс перевертання. Рефлекс вважали нормальним, якщо після

перевертання на бік тварина приймала початкове положення впродовж 5 с. Якщо цей термін перевищував 5 с, рефлекс вважали зрушеним.

3. Очні симптоми. Визначали наявність або відсутність екзофтальму та птозу.

4. Рогівковий рефлекс. Якщо при торканні м'яким пензликом рогівки тварина негайно заплющувала очі, рефлекс вважали нормальним. Якщо тварина заплющувала очі більше, ніж через 2 с, рефлекс вважали зрушеним.

5. Положення задніх кінцівок при підйомі тварини за хвіст (змушена поза). Тварину підіймали за хвіст таким чином, щоб тільки передні кінцівки торкались столу: при цьому виділяли три типи поведінки тварини – а) лапи приведені до тулубу; б) лапи відведені від тулубу; в) лапи займають проміжне положення.

6. Тонус хвоста. По закінченні дослідження “змушеної пози” повільно відпускали хвіст тварини. Якщо хвіст залишався в попередній позиції більше 5-10 с, його тонус вважали нормальним. Якщо він залишався в попередній позиції більше 15 с, його тонус є підвищеним; менше 5 с – зниженим. Якщо хвіст відразу падав на стіл, вважали тонус хвоста відсутнім.

7. Захват передніми лапами. Оцінювали наявність чи відсутність захвату олівця передніми лапами при підйомі тварини над столом за хвіст.

8. Тест «місток». Передні та задні кінцівки тварини поклали на горизонтальні поперечини, розташовані на відстані довжини тулубу тварини. Тест вважали позитивним, якщо тварина зберігала своє положення впродовж 30 с.

9. Тест «вертикальний стрижень». Тварину поміщали на верхівку вертикально розміщеного стрижня діаметром 3 см. При цьому вважали тест позитивним, якщо тварина залишалася на верхівці стрижня впродовж 10 с.

10. Больовий рефлекс. Визначали ступінь реакції тварин на больове подразнення, яке наносили зацімленням кінчика хвоста, за балами: 0 балів – щури залишаються нерухомими, не реагуючи на больове подразнення; 1 бал – щури підстрибують уперед, гризуть та кусають розташовані перед ними

речі, не локалізуючи джерело подразнення; 2 бали – щури повертаються в напрямку подразнення, гризуть поверхню стола, вокалізують, але точно не локалізують джерело подразнення; 3 бали – щури чітко локалізують джерело больового подразнення, кидаються на дослідника, намагаються звільнитися.

Згідно цієї методики, поведінкові прояви тварин можуть бути детерміновані опіоїдними та нейролептичними механізмами. До перших відносили анальгезію, яку оцінювали за реакцією тварин на зацімлення хвоста, наявність екзофтальму, відсутність рогівкового рефлексу, гіпертонус хвоста, здатність утримувати позу «місток», а також флексорні прояви установки тулубу та кінцівок. Відсутність або протилежний характер названих проявів свідчили про перевагу нейролептичних механізмів рухових та позних змін [110, 118].

Для дослідження нейропатологічних механізмів порушень поведінки щурам внутрішньоочервинно вводили налоксон, кетамін та атропін.

Дослідження мнестичних функцій у кіндлінгових щурів 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 [107].

Щурам протягом 5 хв надавали можливість вивчити камеру в умовах відкритих дверцят 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 щур 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 досягало 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 [107].

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

Вираженість емоційної поведінки оцінювали за зміною агресивно-оборонної поведінки щурів, яку оцінювали за характером поведінкової відповіді тварин на спробу взяття в руку і виражали в балах за шкалою, запропонованою R. M. Post [118] (рис. 2.1): 0 балів - при спробі взяття в руку, а також при захопленні рукою тварина не робить опору; 1 бал - при спробі взяття в руку щур ухиляється, тікає, однак, при захопленні рукою не пручається; 2 бали - при спробі взяття в руку тварина тікає, при захопленні

пручається, намагається вирватися; 3 бали - побачивши руки експериментатора тварина приймає оборонну позу - піднімається на задні лапи і відбивається передніми; 4 бали - при спробі взяття в руку щур приймає оборонну позу, при взятті в руку виривається і кусається.

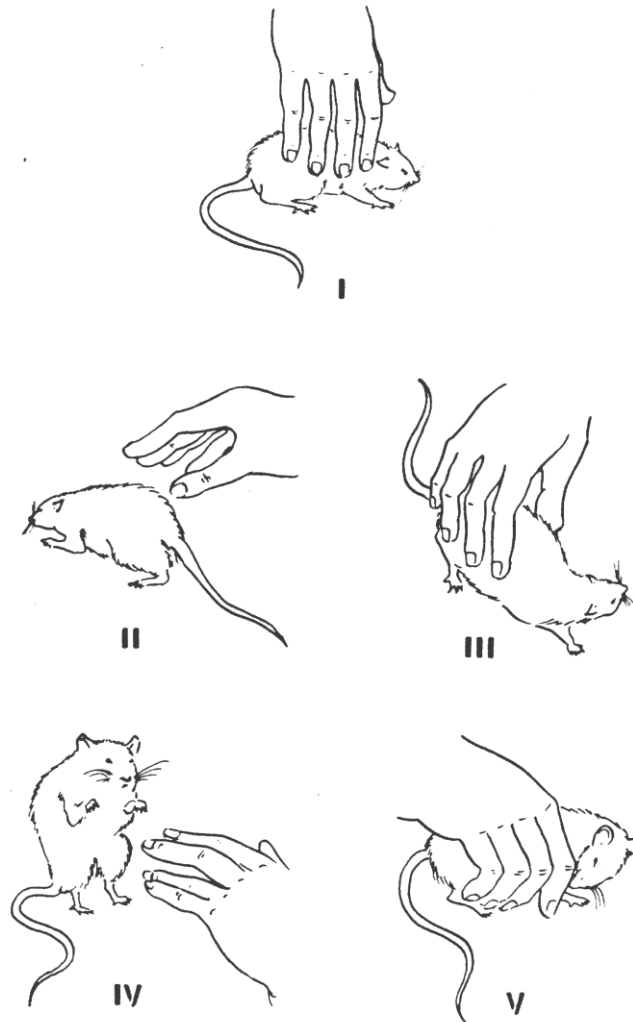


Рис. 2.1. Агресивно-захисні поведінкові реакції в щурів при намаганні узяття їх до рук або при захваті долонею

Позначення: I – відсутність агресивно-захисних поведінкових реакцій у відповідь (0 балів); II-V - агресивно-захисні поведінкові реакції вираженістю 1-4 бали, відповідно.

Вираховували середню виразність агресивно-оборонних реакцій.

Вивчення поведінки протягом плавання здійснювали за методом, який був запропонований Vrijmoed-de Vrles, Cools [156]. Басейн для дослідження

плавальної поведінки являв собою скляний циліндр висотою 45 см, діаметром 30 см, наповнений на 2/3 водою, температурою 37 °С. Метод полягав у спостереженні характеру плавання тварин протягом 6 хв після їх поміщення в басейн. Відразу після їх поміщення до води протягом 2-4 хв у щурів виникали орієнтовно-дослідницькі реакції, а також спроби вибратися з води, що являло собою, відповідно до представлень [156], обумовлену зовнішніми стимулами або активно-адаптивну поведінку.

Протягом наступного періоду спостереження у тварин реєструвалися елементи плавальної поведінки пасивно-адаптивного характеру: плавання уздовж стінки, плавання колами удалині від стінки, «тупцювання» води в центрі басейну - безладне перебирання лапами, не спрямоване на вихід з води, «тупцювання» води, дотримуючи стінки, нерухоме занурення під воду з головою і «зависання» - нерухоме положення тварини без занурення.

При оцінці пасивно-адаптивної плавальної поведінки визначали показник варіабельності - процентне відношення числа тварин, у яких спостерігалось 3 і більш пасивно-адаптивних поведінкових актів, до загального числа тварин у групі. Крім цього, визначали показник максимальної варіабельності - процентне відношення числа тварин, у яких спостерігалися всі 6 пасивно-адаптивних поведінкових акта, до загального числа тварин у групі. Поведінку, обумовлену зовнішніми стимулами, у тварин не оцінювали.

Завершальним етапом проведення плавального тесту було визначення здатності тварин до переключення на активно-адаптивну поведінку. За уявленнями Vrijmoed-de Vries, Cools, здатність до переключення на активно-адаптивну поведінку, також як і плавальна поведінка, є детермінованою хвостатими ядрами і відображає особливості їх функціонального стану [156].

У завершальному тесті дослідження визначали інтенсивність зовнішнього роздратування, що викликало у тварини цілеспрямований завершений руховий акт. Для цього в басейн із водою опускали мотузку діаметром 1 см, фіксовану на Г-образному кронштейні висотою 65 см.

Ступінь контакту з мотузкою, яка була необхідна для виходу тварини з води, виражали в балах. А саме, тварина здійснює вихід з води після: 1) того як помітила мотузку (візуальний контакт) - 0 балів; 2) контакту з мотузкою кінчиком морди - 1 бал; 3) контакту з мотузкою кінчиком морди і передніми лапами - 2 бали; 4) контакту з мотузкою кінчиком морди і усіма кінцівками - 3 бали; 5) при контакті з мотузкою мордою, передніми і задніми кінцівками щур не здійснює вихід з води - 4 бали.

2.5. Препарати, які застосовувалися в роботі

У роботі використовували наступні препарати: пікротоксин (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), карбахол («Карбахолін», «Хіміко-фармацевтичне об’єднання», Росія), скополамін (ВАТ “Монфарм”, Україна), апоморфін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина), мусцимол (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), бікукулін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), налоксон (“Dupont”, США), кетамін (“Callipsol”, Gedeon Richter, Угорщина), атропін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), метилцелюлоза (Methocel, “Serva”, Німеччина), вальпроєва кислота (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), нембутал, дифенілгідантоїн (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), фенобарбітал (“Sigma-Aldrich”, Німеччина), вортіоксетин (“Lundbeck”, Данія)

2.6. Гістологічна верифікація зон введення препаратів і канюль

Для евтаназії тварин використовували в/очер введення нембуталу (100 мг/кг). Тварин декапітували, після чого видаляли головний мозок зі стовбуром і мозочком, що зберігали в розчині формаліну. Після фіксації тканини мозку готували фронтальні зрізи завтовшки 500 мкм.

Локалізацію введень препаратів і канюль визначали за треком голки мікроін’єктора, порівнюючи зрізи із зображеннями в стереотаксичному атласі [115] і мікрофотографіями.

2.7. Клінічні обстеження

Клінічна частина наукової роботи проводилася сумісно і під наглядом доктора медичних наук, професора Стоянова О.М.

В неврологічних відділеннях бази кафедри неврології та нейрохірургії ОНМедУ – Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) та Одеської Обласної клінічної лікарні – було обстежено 44 хворих, у яких діагностовано ПТЕ.

Всіх хворих було розділено на 2 групи – основну групу становили 32 хворих. До контрольної групи залучили 12 осіб. Середній вік склав $(32,3 \pm 6,1)$ років. Середній термін формування ПТЕ сягав $(10,3 \pm 4,2)$ років, а частота нападів – $(2,4 \pm 0,9)$ раз у місяць. Фокальні напади переважали (61,4 %).

Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися певними критеріями [11].

Критерії включення до дослідження: симптоматична епілепсія (не менше двох нападів, обумовлених ЧМТ за анамнезом), відсутність епілептичних нападів до ЧМТ, вік – до 50 років.

Критерії виключення – наявність епілепсії в анамнезі, застосування протисудомної політерапії, груба соматична патологія, алкоголізм, наявність інфекційних, онкологічних, спадкових захворювань ЦНС та ін.

2.7.1. Нейровізуалізація

Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку виконувалася на вітчизняному рентгенівському томографі «СРТ - 1010» (Київ, 1994). Для кількісної оцінки патологічного вогнища враховувалися відносини величин оптичної щільності та площі фігур.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку - томографічне дослідження хворих проводилось на апараті МР-томографі «Hitachi AIRIS II» фірми Hitachi Medical systems America, Inc. (США) напругою 1,5 Т в режимі T1W, T2W, FFE, FLAIR. Вивчалися наступні утворення: серединні структури, шлуночки головного мозку, міжпівкульні та

сильвієва щілини, субарахноїдальні і конвексیتالні просторі, цистерни, судини, черепні нерви, пазухи, м'якоткані компоненти. При цьому, з метою об'єктивної оцінки ступеня і характеру змін структури лікворних просторів, мозковій тканині визначалися наступні параметри: розміри конвексیتالних субарахноїдальних щілин; ширина III шлуночка, бічних шлуночків; відстань між конвексیتالними поверхнями скроневих часток.

2.7.2. Нейропсихологічні методи

Дослідження короткочасної і довготривалої пам'яті - тест Лурія А.Р. на запам'ятовування 10 слів [15]. Застосовано протокол з 10 короткими односкладовими і двоскладовими словами, які не мають між собою ніякого зв'язку. Після закінчення читання слів, пацієнту необхідно відразу ж повторити стільки слів, скільки запам'ятавав. Повторювати слова можна в будь-якому порядку.

Далі дослідження триває без інструкцій. Після кожного з трьох відтворень кількість слів фіксується в протоколі. Через годину випробуваний на прохання дослідника відтворює без попереднього зачитування слова, які запам'яталися, що фіксується в протоколі.

2.7.3. Госпітальна шкала тривоги і депресії

Для виявлення наявності та ступеня вираженості депресивних симптомів у пацієнтів використовувалася госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale або HADS), розроблена Zigmond A. і Snaithe R. в 1983 році [159]. Шкала призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії. Відрізняється простотою застосування і обробки (заповнення не вимагає значних витрат часу і не викликає ускладнень у пацієнта), використовується в загальномедичній практиці для виявлення тривоги і депресії.

Шкала має 14 тверджень, при цьому непарні пункти (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) складають субшкали тривоги, а парні пункти (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) - субшкали

депресії. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповідей, які відображають градації вираженості ознаки і кодуються по наростанню важкості симптому від 0 балів (відсутність) до 3 (максимальна вираженість). Підсумкова сума балів підраховується окремо для субшкали тривоги і для субшкали депресії. Виділяють наступні області значень сумарного балу по кожній субшкалі: 0 - 7 балів - норма; 8 - 10 - субклінічно виражена тривога або депресія; 11 і більше балів - клінічно виражена тривога або депресія.

2.7.4. Вивчення біоелектричної активності кори мозку

ЕЕГ реєстрували за допомогою електроенцефалографії приладом «Нейрон-спектр-4/ВМП («Нейрософт»)» з фіксацією електродів відповідно до міжнародної системи відведення ЕЕГ "10-20" монополярних з референтним електродом в смузі частот 1-35 Гц. Дослідження проводилося відповідно до загальноприйнятих методичних рекомендацій та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсія у дорослих» в положенні напівлежачи в зручному кріслі, м'язи розслаблені [10]. Голова на спеціальному підголівнику. Очі закриті. Після перевірки і оцінки можливих артефактів та інших технічних погрешностей виробляють запис ЕЕГ. Використовували не менш ніж 12 каналів запису одночасно, з наявністю додаткових каналів для моніторингу ЕКГ, дихання, міограми, 20 хв якісного запису фонові ЕЕГ з подальшим проведенням функціональних проб: реакція активації на відкриття-закриття очей, фотостимуляції з частотою 4-24 Гц, гіпервентиляції протягом 3-х хв із записом ЕЕГ на 2-й і 3-й хв.

2.8. Статистична обробка результатів досліджень

Всі отримані результати обробляли за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу.

При обробці даних, отриманих протягом експериментальних досліджень, були використані загальновідомі статистичні параметри: середнє арифметичне та стандартне квадратичне відхилення.

Для визначення вірогідності інтервальних значень (інтенсивність больової реакції, вираженість емоційної поведінки, число пасивно-адаптивних актів та здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку тощо) використовували параметричний критерій ANOVA, що супроводжувався у випадку відповідності критеріям вірогідності тестом Neuman-Keuls.

Для визначення вірогідності номінальних значень (число тварин з певними проявами позно-тонічної поведінки, показники варіабельності та максимальної варіабельності) використовували непараметричний критерій Kruscall-Wallis.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм статистичного аналізу Microsoft Excel, Statistica 13.0 (TIBCO, США).

Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕСУДОМНИХ РІЗНОВИДІВ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПРОТЯГОМ ІНТЕРІКТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ КІНДЛІНГ-СПРИЧИНЕНОЇ ХРОНІЧНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ

Несудомні порушення поведінки реєструються у більшості (понад 75 %) хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання [4, 14, 65, 66]. Проте, нейропатогенетичні механізми вказаних розладів поведінки залишаються недостатньо дослідженими в динаміці формування хронічного епілептогенезу, а питання стосовно патогенетично обумовленої корекції несудомних епілептиформних розладів поведінки не розглядається в аспекті комплексного лікування хронічного судомного синдрому. Такій постановці проблеми є певні пояснення, одне із яких – відсутність адекватних моделей епілептогенезу, які були би здатні дозволити з'ясування особливостей формування поведінкових розладів в динаміці формування та надмірного розповсюдження хронічної судомної активності. Іншим поясненням є поліморфність захворювання: за умов хронічної епілепсії, додатково до значної кількості епізодів порушення поведінки, пов'язаної з перебігом основного захворювання, показано розвиток численних ускладнень, ймовірність розвитку епілептичного статусу, мимовільних відстрочених судом, частий розвиток фармакорезистентних форм захворювання тощо [9, 152, 153].

І якщо в якості адекватної моделі епілептогенезу, яка надає можливість прослідкувати в динаміці формування епілептичної активності розлади поведінки та визначити дисбаланс активності епілептичної та антиепілептичної систем, з урахуванням даних, отриманих академіком Г.М. Крижановським та його учнями, застосовується модель фармакологічного кіндлінга [3], то всебічне дослідження другого аспекту, вказаного вище, є складнішим, зважаючи на взаємопідсилення судомних (іктальних) та несудомних (поведінкових) розладів при формуванні хронічної епілептичної

активності. Останнє підтверджується тим, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення судомних розладів та провокують розвиток епілепсії [128, 144, 154], що суттєво підсилює інтенсивність судом та їх частоту у хворих на епілепсію. За таких умов судомні реакції можуть бути мінімізовані проведенням психіатричним антистресовим лікуванням [34].

3.1. Дослідження позно-тонічної поведінки в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу

Дослідження особливостей позно-тонічної поведінки дозволяє комплексно оцінити мінімально існуючі поведінкові порушення та надати уявлення стосовно превалювання активності окремих нейромедіаторних систем [117]. З урахуванням цього нами було досліджено структуру позно-тонічного синдрому в динаміці кіндлінг-спричиненої судомної активності. Зважаючи на детермінацію хвостатим ядром формування судомної активності та розладів поведінки за умов фармакологічного кіндлінга, цікавим було також проведення досліджень вираженості позно-тонічної поведінки за умов зміни функціонального стану стріатуму шляхом внутрішньостріарного (в/стр) введення агоністів та антагоністів провідних нейромедіаторних систем стріапалідарної системи – холінергічної, дофамінергічної та ГАМК-ергічної систем.

Отже, завданням цієї частини дисертаційної роботи є дослідження динаміки вираженості позно-тонічної поведінки щурів за умов різних періодів формування пікротоксин-індукованого кіндлінга при модуляції функціональної активності хвостатих ядер. Інтервалами дослідження поведінки тварин нами було обрано 18 добу дослідження, яка вважається стадією формування судомної активності, 24 добу дослідження – сформований кіндлінг, а також 14-добовий термін після закінчення кіндлінгу (38-а доба досліду) – стадія посткіндлінга.

3.1.1. Позно-тонічна поведінка щурів після 18-ої ін'єкції конвульсанту

У відповідь на 18-е введення іпкротоксину в динаміці формування кіндлінгової моделі епілептогенезу позно-тонічна поведінка щурів характеризувалася тим, що при їх розміщенні в центр горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені (в 5 щурів із 9; табл. 3.1). При перекиданні на бік 8 з 9 тварин залишалися у незручній позі довше 1 хвилини. У більшості щурів (у 8 із 9) був зареєстрований екзофтальм. При торканні пензликом рогівки рогівковий рефлекс у більшості тварин був відсутнім. Задні кінцівки були відведеними у 8 з 9 щурів. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($1,14 \pm 0,06$) балів, що було в 2,5 раза менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

Позно-тонічна поведінка щурів з активацією та блокадою холінергічних рецепторів стріатуму не відрізнялася суттєво в обох групах та була співставною з такою, яку демонстрували інтактні щури в контрольних спостереженнях. При цьому за умов внутрішньостріарного введення КРБ та СКО у переважної більшості щурів у групах при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені. У всіх щурів був збережений рефлекс перевертання, реєстрували нормальний тонус очних м'язів та нормальний рогівковий рефлекс. Задні кінцівки були відведеними у більшості щурів у групах, а тонус хвоста зберігався нормальним. Практично всі тварини в групах були здатні утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, жодна з тварин не була здатна утриматися на вертикальному стрижні та не демонструвала прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на заципування хвоста дорівнювала $2,67 \pm 0,14$ та ($2,71 \pm 0,13$) балів, відповідно.

Таблиця 3.1.

Характеристика позно-тонічної поведінки у щурів після 18-го введення пікротоксину

УМОВИ ДОСЛІДУ, кількість тварин	Показники, які досліджуються										
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевер- тання	Очні симптоми	Рогівко- вий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста	Захоп- лення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “верти- кальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експло- зивність
1. Контроль (інтактні щури), n=11	Лапи розставлені, n=10	Нормаль- ний, n=11	Екзо- фтальм, n=0	Нормаль- ний, n=11	Задні кінцівки відведені, n=10	Нормаль- ний, n=11	n=9	n=7	n=0	2,82±0,12	n=0
2. Кіндлінгові щури(КЩ), після 18-ї ін’єкції ПКТ, n=9	Лапи розставлені, n=5	Порушен- ий, n=8	Екзо- фтальм, n=8	Відсутній, n=8	Задні кінцівки відведені, n=8	Підвище- ний, n=7	n=7	n=9	n=1	1,14±0,06*	n=3
3. КЩ, яким в/стр ввели карбахол (КРБ; 100 нг), n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормаль- ний, n=5	Екзо- фтальм, n=0	Нормаль- ний, n=4	Задні кінцівки відведені, n=4	Нормаль- ний, n=3	n=3	n=4	n=0	2,67±0,14	n=0
4. КЩ, яким в/стр ввели скополамін (СКО; 500 нг), n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормаль- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=0	Нормаль- ний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Нормаль- ний, n=4	n=3	n=5	n=0	2,71±0,13	n=0
5. КЩ, яким в/стр ввели апоморфін (АПО; 250 нг), n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормаль- ний, n=5	Екзо- фтальм, n=1	Нормаль- ний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Нормаль- ний, n=5	n=5	n=2	n=1	2,54±0,12	n=2
6. КЩ, яким в/стр ввели галоперидол (ГЛП; 500 нг), n=6	Лапи розставлені, n=2	Порушен- ий, n=3	Екзо- фтальм, n=5	Відсутній, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвище- ний, n=5	n=5	n=4	n=3	1,44±0,11*	n=1

Продовження табл. 3.1

7. КЩ, яким в/стр ввели мусцимол (МСЦ; 2,0 нг), n=6	Лапи розставлені, n=3	Порушен ий, n=4	Екзо- фтальм, n=5	Відсутній, n=5	Задні кінцівки відведені, n=6	Підвище ний, n=6	n=6	n=5	n=2	1,32±0,08*	n=1
8. КЩ, яким в/стр ввели бікукулін (БК; 20 нг), n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормаль- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=1	Нормаль- ний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Нормаль ний, n=5	n=4	n=1	n=0	2,66±0,16	n=2

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в інтактних щурів (статистичний критерій АНОВА)

У 4 із 6 щурів в разі внутрішньостріарного введення апоморфіну при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені. При перекиданні на бік більшість тварин (5 із 6) приймали первинне положення протягом 1-2 с. Екзофтальм відзначався в 1 щура із 6. Рогівковий рефлекс був нормально вираженим, задні кінцівки були відведеними у 5 з 6 щурів. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($2,54 \pm 0,12$) бала, що не відрізнялося від такого показника в контролі та було в 2,3 рази більше, ніж у кіндлінгових щурів без активації дофамінергічних рецепторів стріатуму (табл. 3.1).

Структура позно-тонічного поведінкового синдрому в щурів із внутрішньостріарним введенням галоперідолу також характеризувалася певними змінами. При розміщенні в центрі горизонтальної площадки у 2 із 6 щурів передні кінцівки були розставлені. У 50 % щурів був порушений рефлекс перевертання, у 5 із 6 щурів реєстрували екзофтальм та відсутність рогівкового рефлексу. У переважної більшості щурів задні кінцівки були відведеними та реєстрували підвищений тонус хвоста. 4 із 6 тварин були здатні утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, 3 тварини була здатні утриматися на вертикальному стрижні, тільки 1 тварина демонструвала прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на заціпування хвоста дорівнювала $1,44 \pm 0,11$, що виявилось в 1,96 рази менше порівняно з аналогічним показником в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарної ін'єкції мусцимолу у 50 % щурів передні кінцівки були розставлені після їх розміщення в центрі горизонтальної площадки. У 4 щурів із 6 був порушений рефлекс перевертання, у 5 із 6 щурів реєстрували екзофтальм та відсутність рогівкового рефлексу. У всіх щурів задні кінцівки були відведеними, у більшості щурів реєстрували підвищений тонус хвоста. 5 із 6 тварин були здатні утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, 2 щури була здатні утриматися на вертикальному стрижні та демонстрували

прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на заціпування хвоста становила $(1,32 \pm 0,08)$ бала, що виявилось в 2,14 раза менше при порівнянні з таким контрольним показником ($p < 0,05$).

У випадку завчасного в/стр введення бікукуліну передні кінцівки 5 із 6 щурів при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені. При перекиданні на бік всі щури приймали первинне положення протягом 1-2 с. Екзофтальм відзначався в 1 щура із 6. Рогівковий рефлекс був нормально вираженим, задні кінцівки були відведеними у 5 з 6 щурів. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала $(2,66 \pm 0,12)$ бала, що було співставно з таким показником в контролі та в 2,3 раза перевищувало такий показник у кіндлінгових щурів без блокади ГАМК-ергічних рецепторів стріатуму (табл. 3.1).

Додатково відзначимо, що позно-тонічна поведінка кіндлінгових щурів на 18-й добі спостереження після введення кетаміну та атропіну була тотожною такій же поведінці щурів контрольної групи, а також суттєво змінювалася після введення налоксону, що свідчить про залучення опіїдних рецепторів в її реалізацію на стадії формування ПКТ-спричиненого кіндлінгу.

3.1.2. Позно-тонічна поведінка щурів після 24-ої ін'єкції конвульсанту

Особливості позно-тонічної поведінки щурів на момент відтворення кіндлінгової моделі епілепсії наведені в табл. 3.2. Простежується відведення передніх та задніх кінцівок у всіх тварин, тобто превалювання екстензорного положення тулубу. Щури демонстрували нормальний рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс. Тонус хвоста був зниженим у 7 щурів із 9. Позу «місток» були здатні утримувати 2 щура із 9, а на вертикальному стрижні утримувалися 4 щура із 9. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала $(3,84 \pm 0,21)$ бала, що було в 1,5 раза більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2.

Характеристика позно-тонічної поведінки у щурів після 24-го введення пікротоксину

УМОВИ ДОСЛІДУ, кількість тварин	Показники, які досліджуються										
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевер- тання	Очні симптоми	Рогівко- вий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста	Захоп- лення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “верти- кальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експло- зивність
1. Контроль (інтактні щури), n=11	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=8	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=8	Задні кінцівки відведені, n=9	Нормальний, n=9	n=7	n=7	n=0	2,58±0,12	n=0
2. Кіндлінгові щури (КЩ), після 24-ї ін'єкції ПКТ, n=9	Лапи розставлені, n=9	Нормальний, n=6	Екзофтальм, n=5	Нормальний, n=9	Задні кінцівки відведені, n=9	Снижений, n=7	n=7	n=2	n=4	3,84±0,21*	n=4
3. КЩ, яким в/стр ввели карбахол (КРБ; 100 нг), n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=6	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Знижений, n=6	n=5	n=3	n=3	3,78±0,18*	n=3
4. КЩ, яким в/стр ввели скополамін (СКО; 500 нг), n=6	Лапи зведені, n=5	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=1	Порушений, n=6	Задні кінцівки зведені, n=5	Нормальний, n=6	n=1	n=0	n=1	2,16±0,19	n=0
5. КЩ, яким в/стр ввели апоморфін (АПО; 250 нг), n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормальний, n=6	Екзофтальм, n=5	Нормальний, n=6	Задні кінцівки відведені, n=5	Знижений, n=6	n=4	n=2	n=4	3,81±0,21*	n=2

Продовження табл. 3.2

6. КЩ, яким в/стр ввели галоперидол (ГЛП; 500 нг), n=6	Лапи зведені, n=6	Поруше- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=0	Поруше- ний, n=5	Задні кінцівки зведені, n=6	Нормаль- ний, n=5	n=1	n=1	n=0	2,24±0,17	n=0
7. КЩ, яким в/стр ввели мусцимол (МСЦ; 2,0 нг), n=6	Лапи зведені, n=6	Поруше- ний, n=5	Екзо- фтальм, n=1	Поруше- ний, n=6	Задні кінцівки зведені, n=5	Нормаль- ний, n=6	n=0	n=1	n=0	2,16±0,18	n=1
8. КЩ, яким в/стр ввели бікукулін (БК; 20 нг), n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормаль- ний, n=5	Екзо- фтальм, n=6	Нормаль- ний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Зниже- ний, n=6	n=4	n=2	n=4	3,69±0,19*	n=2

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в інтактних щурів (статистичний критерій АНОВА)

У щурів з внутрішньостріарним введенням карбахолу позно-тонічна поведінка характеризувалася тим, що при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені (в 5 щурів із 6). При перекиданні на бік всі тварини швидко приймали первинне положення. У всіх щурів (у 6 із 6) був зареєстрований екзофтальм. Рогівковий рефлекс у більшості тварин (у 5 із 6) був вираженим. Задні кінцівки були відведеними у 5 з 6 щурів. Позу «місток» на вертикальному стрижні були здатні утримувати 50 % тварин. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($3,78 \pm 0,18$) бала, що було співставно з таким показником у кіндлінгових щурів без активації холінергічних рецепторів стріатуму та виявилось на 46,5 % більше при порівнянні з відповідним показником в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$).

У щурів із внутрішньостріарним введенням скополаміну вираженість позно-тонічного синдрому за більшістю показників була співставною з аналогічними проявами у кіндлінгових щурів. При цьому у переважної більшості щурів у групах при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були зведеними. У 5 із 6 щурів був порушений рефлекс перевертання, реєстрували нормальний тонус очних м'язів та порушений рогівковий рефлекс. Задні кінцівки були зведеними у більшості щурів у групах, а тонус хвоста зберігався нормальним. Жодна з тварин в групі не була здатна утримати позу «місток», лише 1 щур зміг утриматися на вертикальному стрижні, прояви експлозивної поведінки були відсутні. Інтенсивність больової реакції у відповідь на защипування хвоста дорівнювала ($2,16 \pm 0,19$) бала, що не відрізнялося від аналогічного контрольного показника ($p > 0,05$).

У щурів із внутрішньостріарним введенням апоморфіну особливості позно-тонічної поведінки були однаково вираженими із такими, які ми реєстрували в разі активації холінергічних рецепторів стріатуму у кіндлінгових щурів. За вказаних умов у переважної більшості щурів у групах при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були

розставлені. У всіх щурів був збережений рефлекс перевертання, реєстрували гіпертонус очних м'язів та нормальний рогівковий рефлекс. Задні кінцівки були відведеними у більшості щурів у групах, а тонус хвоста був зниженим. 2 щури із 6 були здатні утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, а також демонстрували прояви експлозивної поведінки. 4 щури із 6 виявили здатність утриматися на вертикальному стрижні. Інтенсивність больової реакції у відповідь на защипування хвоста дорівнювала ($3,81 \pm 0,21$), що було в 1,48 рази більше, ніж такий самий контрольний показник ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення ГЛП у всіх щурів в групі при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були зведеними, реєстрували порушені рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс. Тонус очних м'язів був нормальним. Задні кінцівки були зведеними, а тонус хвоста зберігався нормальним у більшості щурів у групі. Жодна з тварин не здатна утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, не були здатні утриматися на вертикальному стрижні та не демонстрували прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на защипування хвоста дорівнювала ($2,24 \pm 0,17$) бала, що не відрізнялося від відповідного показника в конторлі ($p > 0,05$).

У щурів, яким здійснювали внутрішньостріарне введення мусцимолу, позно-тонічна поведінка характеризувалася флексорними положеннями передніх та задніх кінцівок тулубу при їх розміщенні в центрі горизонтальної площини. В щурів відзначалося порушення рефлексу перевертання та рогівкового рефлексу. Екзофтальм реєструвався у 1 щура із 6, тонус хвоста був зниженим. Щури не були здатні утримувати позу «місток» та утримуватися на поверхні стрижня, що обертається. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($2,16 \pm 0,18$) бала, що було аналогічно відповідному контрольному показнику і суттєво відрізнялося від такого показника у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

У відповідь на внутрішньостріарну мікроін'єкцію бікукуліну у всіх щурів групи реєструється превалювання екстензорного положення тулубу у вигляді відведення передніх та задніх кінцівок. У всіх щурів нормальний рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс. Тонус хвоста був зниженим. Позу «місток» були здатні утримувати 2 щура із 6, а на вертикальному стрижні утримувалися 4 щура із 6. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала $(3,69 \pm 0,19)$ бала, що було на 43 % більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$) і не відрізнялося від такого показника у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$; табл. 3.2).

Позно-тонічна поведінка кіндлінгових щурів на 24-й добі досліду після введення налоксону та кетаміну була співставною з такою у кіндлінгових щурів без введення вказаних вище речовин, а також суттєво змінювалася після введення атропіну, що свідчить про залучення холінергічних рецепторів в її реалізацію на стадії завершеного пікротоксинового кіндлінгу.

3.1.3. Позно-тонічна поведінка щурів у кінці кіндлінгового безсудомного періоду у відсутності введення конвульсанту

Вираженість позно-тонічної поведінки у всіх досліджуваних групах щурів в кінці періоду посткіндлінгу наведена в табл. 3.3. У щурів в стадії посткіндлінгу простежується превалювання екстензорного положення тулубу у вигляді відведення передніх та задніх кінцівок. У переважної більшості щурів порушений рефлекс перевертання, відсутній рогівковий рефлекс. Реєстрували екзофтальм. Тонус хвоста був підвищеним у всіх щурів. Позу «місток» були здатні утримувати 8 щурів із 9, а на вертикальному стрижні утримувалися 2 щура із 9. Експлозивні реакції розвивалися у 4 із 9 щурів. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала $(1,26 \pm 0,09)$ бала, що було в 2,3 рази менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

Характеристика позно-тонічної поведінки у щурів в кінці кіндлінгового безсудомного періоду

УМОВИ ДОСЛІДУ кількість тварин	Показники, які досліджуються										
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевер- тання	Очні симптоми	Рогівко- вий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста	Захоп- лення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “верти- кальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експло- зивність
1. Контроль (інтактні щури), n=11	Лапи розставлені, n=9	Нормальний, n=10	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=10	Задні кінцівки відведені, n=9	Нормальний, n=9	n=10	n=6	n=0	2,88±0,16	n=0
2. Кіндлінгові щури (КЩ), в кінці безсудомного періоду, n=9	Лапи розставлені, n=6	Порушений, n=7	Екзофтальм, n=6	Відсутній, n=7	Задні кінцівки відведені, n=7	Підвищений, n=6	n=6	n=8	n=2	1,26±0,09*	n=4
3. КЩ, яким в/стр ввели карбахол (КРБ; 100 нг), n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=4	Задні кінцівки відведені, n=5	Нормальний, n=4	n=2	n=5	n=0	2,58±0,17	n=0
4. КЩ, яким в/стр ввели скополамін (СКО; 500 нг), n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=6	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=4	Нормальний, n=4	n=3	n=4	n=0	2,66±0,15	n=0
5. КЩ, яким в/стр ввели апоморфін (АПО; 250 нг), n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=4	Задні кінцівки відведені, n=4	Нормальний, n=3	n=3	n=4	n=0	2,82±0,18	n=0
6. КЩ, яким в/стр ввели галоперидол (ГЛП; 500 нг), n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Нормальний, n=3	n=2	n=5	n=0	2,76±0,17	n=0

Продовження табл. 3.3

7. КЩ, яким в/стр ввели мусцимол (МСЦ; 2,0 нг), n=6	Лапи розставлені, n=6	Нормаль- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=0	Нормаль- ний, n=4	Задні кінцівки відведені, n=6	Нормаль- ний, n=4	n=3	n=4	n=0	2,59±0,18	n=0
8. КЩ, яким в/стр ввели бікукулін (БК; 20 нг), n=6	Лапи зведені, n=5	Поруше- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=4	Відсутній, n=5	Задні кінцівки зведені, n=5	Підвище- ний, n=5	n=5	n=5	n=3	1,32±0,13*	n=2

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в інтактних щурів (статистичний критерій АНОВА)

Прояви позно-тонічного синдрому у вказаний інтервал досліду у щурів із внутрішньостріарними мікроін'єкціями карбахолу та скополаміну, були аналогічні таким проявам у щурів в стадії посткіндлінгу без внутрішньостріарних мікроін'єкцій. При цьому після в/стр введення КРБ та СКО у переважної більшості щурів у групах при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені. У всіх щурів був збережений рефлекс перевертання, реєстрували нормальний тонус очних м'язів та нормальний рогівковий рефлекс. Задні кінцівки були відведеними у більшості щурів у групах, а тонус хвоста зберігався у нормальному стані у 4 щурів із 6 в кожній групі. Практично всі тварини в групах були здатні утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, жодна з тварин не була здатна утриматися на вертикальному стрижні та не демонструвала прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на заціпування хвоста дорівнювала $2,58 \pm 0,17$ та $(2,66 \pm 0,14)$ бала, відповідно (табл. 3.3).

У переважної більшості щурів в стадії посткіндлінгу після внутрішньостріарних мікроін'єкцій апоморфіну та галоперідолу передні кінцівки були розставлені при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки. У 5 із 6 щурів у групах був збережений рефлекс перевертання, реєстрували нормальний тонус очних м'язів та нормальний рогівковий рефлекс. Задні кінцівки були відведеними у більшості щурів у групах, а тонус хвоста зберігався у нормальному стані у 50 % щурів в кожній групі. Практично всі тварини в групах були здатні утримати позу «місток» при опорі тулуба горизонтально розташованими паличками на передні та задні лапи, жодна з тварин не була здатна утриматися на вертикальному стрижні та не демонструвала прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на заціпування хвоста дорівнювала $2,82 \pm 0,18$ та $(2,76 \pm 0,17)$ бала, відповідно, що не відрізнялося від такого показника в контрольній серії спостережень (табл. 3.3).

Прояви позно-тонічного синдрому у вказаний інтервал досліду у щурів

із внутрішньостріарним введенням мусцимолу характеризувалися розставленими передніми кінцівками та відведеними задніми кінцівками у всіх тварин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки. У всіх щурів був збережений рефлекс перевертання, реєстрували нормальний тонус очних м'язів та нормальний рогівковий рефлекс. Тонус хвоста був нормальним у 4 щурів із 6 в групі. 4 щура із 6 були здатні утримати позу «місток», жодна з тварин не була здатна утриматися на вертикальному стрижні та не демонструвала прояви експлозивної поведінки. Інтенсивність больової реакції у відповідь на заціпування хвоста становила $(2,59 \pm 0,18)$ бала, що не відрізнялося від такого контрольного показника ($p > 0,05$).

У відповідь на внутрішньостріарну мікроін'єкцію бікукуліну у всіх щурів групи реєструється превалювання флексорного положення тулубу у вигляді зведення передніх та задніх кінцівок. У всіх щурів порушений рефлекс перевертання та відсутній рогівковий рефлекс. Тонус хвоста був підвищеним у 5 щурів із 6. Позу «місток» були здатні утримувати 5 щурів із 6, а на вертикальному стрижні утримувалися 3 щура із 6. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала $(1,32 \pm 0,13)$ балів, що було в 2,2 рази менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$), і не відрізнялося від такого показника у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$; табл. 3.3).

Важливо, що позно-тонічна поведінка щурів в стадії посткіндлінгу без внутрішньостріарних введень препаратів була тотожною в щурів після введення кетаміну та атропіну, а також суттєво змінювалася після введення налоксону, що свідчить про залучення опіоїдних рецепторів в її реалізацію на стадії формування ПКТ-спричиненого кіндлінгу.

Таким чином, наші результати свідчать про те, що в динаміці ПКТ-індукованого кіндлінгу в щурів відбуваються драматичні зміни позно-тонічної поведінки, які відбуваються переважно за рахунок превалювання у структурі вказаного поведінкового синдрому опіоїдних та нейролептичних механізмів. Так, у фазі розвиненого кіндлінгу, на 18-у добу введення конвульсанту в

структурі позно-тонічної поведінки домінували опіюїдні механізми. На момент зформованого кіндлінга структуру позно-тонічного поведінкового синдрому детермінували нейролептичні механізми. А наприкінці безсудомного періоду кіндлінгу, який вважається періодом найвищої судомної готовності, в структурі позно-тонічної поведінки щурів превалювали опіюїдні механізми.

Визначені нами нейромедіаторні механізми детермінації проявів позно-тонічної поведінки були підтверджені в дослідах по її реєстрації в разі введення щурам налоксону, атропіну та кетаміну – фармакологічних сполук, механізм дії яких реалізується за рахунок блокади опіюїдної та холінергічної систем та системи збуджуючих амінокислот. І, дійсно, гіперактивація опіюїдної системи на момент формування кіндлінгу та наприкінці безсудомного періоду по його завершенню блокувалася введенням налоксону, що знаходило своє підтвердження зміною характеру позно-тонічного поведінкового синдрому з опіюїдного на нейролептичний.

В подальшому ми плануємо дослідження інших різновидів поведінки – моторної, емоціональної, плавальної, когнітивної – та їх розладів протягом відзначених часових інтервалів формування хронічної епілептичної активності для застосування визначених порушень поведінкової активності в якості ранішньої діагностики маніфестації епілепсії, коли моторні судомні прояви відсутні, а ймовірні поведінкові розлади не набувають максимальної інтенсивності.

3.2. Дослідження поведінки протягом плавання в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу

Метою цієї серії дисертаційних досліджень є дослідження змін поведінки протягом плавання у щурів в динаміці формування кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності при модуляції активності холін-, дофамін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи стріатуму.

Після розміщення у басейні з водою кіндлінгових щурів після 18-го введення конвульсанту у 8 з них реєстрували по одному пасивно-

адаптивному акту плавальної поведінки. Середнє число пасивно-адаптивних актів у кіндлінгових щурів становило $3,27 \pm 0,34$, а величина показника варіабельності дорівнювала 72 %, що виявилось більше, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Характеристика плавальної поведінки в щурів після 18-го введення пікротоксину за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	$2,19 \pm 0,27$	44	0	$0,67 \pm 0,06$
2. Кіндлінг, n=11	$3,27 \pm 0,34$	72#	0	$1,41 \pm 0,11^*$
3. Кіндлінг + КРБ, n=6	$3,72 \pm 0,36^*$	83#	50# ^b	$2,07 \pm 0,16^*$
4. Кіндлінг + СКО, n=6	$2,43 \pm 0,23$	33 ^b	17	$0,53 \pm 0,04^a$
5. Кіндлінг + АПО, n=6	$2,27 \pm 0,21$	17 ^b	0	$0,31 \pm 0,03^a$
6. Кіндлінг + ГЛП, n=6	$3,58 \pm 0,34$	67	33# ^b	$1,72 \pm 0,17^*$
7. Кіндлінг + МС, n=6	$3,64 \pm 0,33$	83#	33# ^b	$1,59 \pm 0,13^*$
8. Кіндлінг + БК, n=6	$2,36 \pm 0,24$	33 ^b	17	$0,49 \pm 0,05^a$

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушкел-Валліс критерій);

3. ^a - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

4. ^b - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушкел-Валліс критерій).

По завершенні плавання 3 щура підіймалися по мотузці після візуального контакту з нею, решта – після торкання мотузкою до кінчика морди. Отже, ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з басейну, у кіндлінгових щурів після 18-го введення ПКТ, у 2,1 раза був більше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

За аналогічних умов досліду вираженість плавальної поведінки щурів із внутрішньостріарним введенням КРБ, ГЛП та МС характеризувалася співставними показниками кількості пасивно-адаптивних плавальних актів із такими показниками у кіндлінгових щурів.

При цьому за умов внутрішньостріарного введення КРБ кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($3,72 \pm 0,36$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було на 69,9 % більше, ніж в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$) та на 13,5 % розрізнялося з аналогічним показником у щурів зі сформованим кіндлінгом ($p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи вдвічі перевищував відповідний контрольний показник, а показник максимальної варіабельності дорівнював 50 %, що суттєво перевищувало такі дані в контролі (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально гірше, ніж у інтактних щурів, та дорівнювала в середньому ($2,07 \pm 0,16$) бали, що в 3,09 раза перевищувала аналогічний показник в контрольній серії тварин ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення ГЛП досліджувані щури демонстрували в середньому ($3,58 \pm 0,34$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не мало статистичних розбіжностей з аналогічними показниками у інтактних та кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи становив 67 % ($p > 0,05$ при порівнянні з таким показником у інтактних та кіндлінгових щурів), а показник максимальної варіабельності дорівнював 33 %, що було більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольній та кіндлінговій групах щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-

адаптивну плавальну поведінку була співставною з аналогічним показником у кіндлінгових щурів та в 2,6 раза перевищувала відповідний контрольний показник ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення МС кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($3,64 \pm 0,33$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у інтактних та кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи був співставним з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$) та виявився вдвічі менше при порівнянні з таким показником в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$). Показник максимальної варіабельності дорівнював 33 %, що було значно більше, ніж в контролі та у кіндлінгової групи щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Щури повільно вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становив при цьому ($1,59 \pm 0,13$) бала та виявився співставним з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$) і був в 2,4 рази більше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

У групах щурів з внутрішньостріарним введенням СКО, АПО та БК всі досліджувані показники виявилися тотожними з такими контрольними показниками. Причому показники варіабельності та здатності до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку в щурів цих груп були суттєво менше при порівнянні з такими же показниками у кіндлінгових щурів. При цьому за умов внутрішньостріарного введення СКО кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,43 \pm 0,23$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було на 25,7 % менше, ніж в контрольній серії спостережень та на 11 % розрізнялося з аналогічним показником у щурів зі сформованим кіндлінгом (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи був у 2,2 раза менше при порівнянні з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була в 2,7 раза краще, ніж у кіндлінгових

щурів, та дорівнювала в середньому ($0,53 \pm 0,04$) бали ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення АПО досліджувані щури демонстрували в середньому ($2,27 \pm 0,21$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у інтактних та кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи в 4,23 раза був менше при порівнянні з таким же показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$), а показник максимальної варіабельності дорівнював 0 %. Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була співставною з аналогічним показником у щурів контрольної групи ($p > 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення БК кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,36 \pm 0,24$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у інтактних та кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи в 2,5 раза був менше при порівнянні з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$), а показник максимальної варіабельності дорівнював 0 %. Щури швидко вибиралися з басейну після візуального контакту з опущеною в нього мотузкою, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становив при цьому ($0,49 \pm 0,05$) бала та був в 2,9 раза менше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

При дослідженні плавальної поведінки у кіндлінгових щурів на момент завершення кіндлінга з'ясувалося суттєве переважання показників числа пасивно-адаптивних плавальних актів, показників варіабельності та максимальної варіабельності при порівнянні з контрольними даними (у всіх випадках $p < 0,05$; табл. 3.5).

Здатність кіндлінгових щурів до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку дорівнювала ($2,87 \pm 0,26$) балів і була в 3,5 раза гірше, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$).

Характеристика плавальної поведінки в щурів після 24-го введення пікротоксину за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	2,37±0,26	44	0	0,81±0,07
2. Кіндлінг, n=11	4,71±0,38*	91#	36#	2,87±0,26*
3. Кіндлінг + КРБ, n=6	5,33±0,49**	100#	83#	2,76±0,26*
4. Кіндлінг + СКО, n=6	2,54±0,23 ^a	17 ^b	0 ^b	0,56±0,06 ^a
5. Кіндлінг + АПО, n=6	4,93±0,44*	83#	83#	3,53±0,32**
6. Кіндлінг + ГЛП, n=6	2,19±0,19 ^a	33 ^b	0 ^b	0,29±0,04 ^a
7. Кіндлінг + МС, n=6	2,32±0,21 ^a	33 ^b	17	1,00±0,12 ^a
8. Кіндлінг + БК, n=6	5,51±0,49**	100#	100#	3,17±0,29**

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ і ** - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушкел-Валліс критерій);

3. ^a - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

4. ^b - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушкел-Валліс критерій).

Такі ж самі досліджувані показники числа пасивно-адаптивних актів та здатності до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку, а також показники варіабельності та максимальної варіабельності, які були

суттєво більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$) та тотожні відповідним показникам у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$) ми реєстрували в групах тварин із внутрішньостріарними введеннями КРБ, АПО та БК. При цьому за умов внутрішньостріарного введення КРБ кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($5,33 \pm 0,49$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було в 2,2 раза більше, ніж в контрольній серії спостережень ($p < 0,01$) та на 13,2 % розрізнялося з аналогічним показником у щурів зі сформованим кіндлінгом ($p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи в 2,3 раза перевищував відповідний контрольний показник, а показник максимальної варіабельності дорівнював 83 %, що також суттєво перевищувало такі дані в контролі (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально гірше, ніж у інтактних щурів, та дорівнювала в середньому ($2,76 \pm 0,16$) бала, що в 3,4 раза перевищувало аналогічний показник в контрольній серії тварин ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення АПО досліджувані щури демонстрували в середньому ($4,93 \pm 0,44$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось вдвічі більше при порівнянні з аналогічними контрольними даними ($p < 0,05$) та не розрізнялося суттєво з такими показниками у інтактних щурів ($p > 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи були суттєво більше при порівнянні з таким показником у інтактних щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була співставною з аналогічним показником у кіндлінгових щурів та в 4,4 раза перевищувала такий показник у щурів контрольної групи ($p < 0,01$).

Після внутрішньостріарного введення БК кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($5,51 \pm 0,49$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$) та було в 2,3 раза більше, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи

були максимальними, що також мало статистичну розбіжність при порівнянні з таким показником у інтактних щурів ($p < 0,05$). Щури повільно вибиралися з басейну по мотузці, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становив при цьому $(3,17 \pm 0,29)$ бала та був в 3,9 рази більше, ніж у контролі ($p < 0,01$).

Протилежні результати, які були суттєво менше, ніж у кіндлінгових щурів та співставними з відповідним контрольними даними, ми реєстрували у групах кіндлінгових щурів із внутрішньостріарними введеннями СКО, ГЛП та МС. При цьому за умов внутрішньостріарного введення СКО кіндлінгові щури демонстрували в середньому $(2,54 \pm 0,23)$ пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося з аналогічними показниками у інтактних щурів та щурів зі сформованим кіндлінгом (в обох випадках $p > 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи були мінімальними та виявилися значно меншими, ніж у кіндлінгових щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Щури швидко вибиралися з басейну після візуального контакту з опущеною в нього мотузкою, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становив при цьому $(0,56 \pm 0,06)$ бала, що не відрізнялося від аналогічного контрольного показника ($p > 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення ГЛП досліджувані щури демонстрували в середньому $(2,19 \pm 0,19)$ пасивно-адаптивних плавальних актів, що не мало статистичних розбіжностей з аналогічним показником у інтактних щурів ($p > 0,05$) та було в 2,2 рази менше, ніж такий самий показник у кіндлінгових тварин ($p < 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи також були мінімальними і виявилися значно меншими при порівнянні з відповідними показниками в кіндлінговій групі щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була співставною з аналогічним показником у контрольних щурів та в 9,9 рази виявилася меншою, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення МС кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,32 \pm 0,21$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічним показником у інтактних щурів ($p > 0,05$) та виявилось вдвічі менше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи дорівнював 33 %, що в 2,8 раза було менше, ніж у кіндлієнгових щурів ($p < 0,05$). Щури швидко вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становив при цьому ($1,00 \pm 0,12$) бала та виявився співставним з аналогічним показником у контрольних щурів ($p > 0,05$) і був в 2,9 раза меншим, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

У щурів в стадії посткіндлінгу плавальна поведінка характеризувалася збільшенням числа щурів, які демонстрували максимальну кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, а також числа пасивно-адаптивних плавальних актів ($p < 0,05$; табл. 3.6). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була в 2,3 раза гірше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Щури в стадії посткіндлінгу після введення в стріатум КРБ, АПО та БК також демонстрували всі досліджувані акти плавальної поведінки, які були співставними з відповідними у щурів з посткіндлінгом. За умов внутрішньостріарного введення КРБ щури з посткіндлінгом демонстрували в середньому ($4,71 \pm 0,37$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2,1 раза більше, ніж в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$) та на 28 % розрізнялося з аналогічним показником у щурів з посткіндлінгом ($p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи становив 83 % та в 1,9 раза перевищував відповідний контрольний показник ($p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально гірше, ніж у контрольних щурів, та дорівнювала в середньому ($2,51 \pm 0,23$) бала, що в 2,9 раза перевищувала аналогічний показник в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$).

Характеристика плавальної поведінки в щурів в стадії посткіндлінгу за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	2,27±0,24	44	0	0,86±0,09
2. Посткіндлінг, n=11	3,68±0,29*	64	45#	1,94±0,17*
3. Посткіндлінг + КРБ, n=6	4,71±0,37*	83#	83#	2,51±0,23*
4. Посткіндлінг + СКО, n=6	2,51±0,23	17 ^b	0 ^b	0,62±0,06 ^a
5. Посткіндлінг + АПО, n=6	3,91±0,36*	67	67	2,94±0,26*
6. Посткіндлінг + ГЛП, n=6	2,48±0,22 ^a	17 ^b	17 ^b	0,43±0,04 ^a
7. Посткіндлінг + МС, n=6	2,29±0,26 ^a	0 ^b	0 ^b	0,57±0,06 ^a
8. Посткіндлінг + БК, n=6	4,12±0,39*	83#	83#	2,67±0,24*

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушкел-Валліс критерій);

3. ^a - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з посткіндлінгом (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

4. ^b - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з посткіндлінгом (Крушкел-Валліс критерій).

Після внутрішньостріарного введення АПО досліджувані щури демонстрували в середньому ($3,91 \pm 0,36$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0,05$) та були в 1,7 раза більше, ніж в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи дорівнювали 67 % та не розрізнялися суттєво з аналогічним показниками у щурів з посткіндлінгом ($p > 0,05$). Показник максимальної варіабельності значно перевищував такий показник в контрольній серії спостережень ($p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була співставною з аналогічним показником у щурів з посткіндлінгом ($p > 0,05$) та виявилася в 3,4 раза більшою, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення БК щури з посткіндлінгом демонстрували в середньому ($4,12 \pm 0,39$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0,05$) та в 1,8 раза перевищувало відповідний контрольний показник ($p < 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності дорівнювали 83 % та виявилися співставними з відповідними показниками у щурів з посткіндлінгом та суттєво перевищували відповідні дані в контролі ($p < 0,05$). Щури повільно вибиралися з басейну після візуального контакту з опущеною в нього мотузкою, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку становив при цьому ($2,67 \pm 0,24$) бала та був в 3,1 раза більше, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$).

В разі внутрішньостріарних мікроін'єкцій СКО, ГЛП та МС показники варіабельності та максимальної варіабельності щурів були мінімальними і меншими, ніж у щурів з посткіндлінгом. Число продемонстрованих пасивно-адаптивних плавальних актів та здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку у щурів вказаних груп також було менше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу. При цьому за умов внутрішньостріарного

введення СКО посткіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,51 \pm 0,23$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було на 10,6 % більше, ніж в контрольній серії спостережень та на 31,8 % розрізнялося з аналогічним показником у щурів з посткіндлінгом (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи був мінімальним та виявився менше при порівнянні з таким показником у посткіндлінгових щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була в 3,1 раза краще, ніж у посткіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому ($0,62 \pm 0,06$) бала ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення ГЛП досліджувані щури демонстрували в середньому ($2,48 \pm 0,22$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не мало статистичних розбіжностей з аналогічними показниками у інтактних та посткіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи становили 17 % ($p < 0,05$ при порівнянні з таким показником у щурів з посткіндлінгом). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була співставною з аналогічним показником у інтактних щурів та в 4,5 раза була меншою відповідного показника у щурів з посткіндлінгом ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення МС кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,29 \pm 0,26$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було в 1,6 раза менше, ніж аналогічний показник у щурів з посткіндлінгом ($p > 0,05$). Щури швидко вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку дорівнював ($0,57 \pm 0,06$) бала та виявився в 3,4 раза меншими при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

3.3. Дослідження процесів навчання та пам'яті в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу

Завданням цієї серії експериментальних досліджень стало вивчення змін в умовно-рефлекторній діяльності щурів в динаміці формування кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності.

Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ у щурів після 18-го введення епілептогену, на 33 % перевищувало такий показник в групі інтактних щурів ($p < 0,05$, табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Характеристика процесів навчання та пам'яті в щурів після 18-го введення пікротоксину за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Групи тварин	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1. Контроль, n=9	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Кіндлінг, n=11	32,8±3,1*	10,6±1,1*	5,5±0,5*
3. Кіндлінг + КРБ, n=6	27,2±2,6	8,1±0,8	4,1±0,4*
4. Кіндлінг + СКО, n=6	23,9±2,4 ^a	7,8±0,8	2,9±0,3 ^a
5. Кіндлінг + АПО, n=6	26,1±2,6	9,1±0,8	3,2±0,3 ^a
6. Кіндлінг + ГЛП, n=6	33,3±3,1*	12,3±1,1*	5,8±0,5*
7. Кіндлінг + МС, n=6	34,7±3,3*	11,9±1,2*	6,3±0,5*
8. Кіндлінг + БК, n=6	26,6±2,4	8,4±0,8	3,6±0,3 ^a

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. ^a - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

Величина цього показника через 1 добу (короткострокова пам'ять) та через 7 діб після вироблення рефлексу (довгострокова пам'ять) на 49 % та на 96 %, відповідно, перевищувала відповідні контрольні показники ($p < 0,05$).

У кіндлінгових щурів після внутрішньостріарних введень ГЛП та МС були зареєстровані показники, які були співставні з такими у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$) та суттєво перевищували відповідні контрольні вимірювання ($p < 0,05$). Після введення ГЛП кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $3,3 \pm 3,1$, що виявилось на 35,4 % більше при порівнянні з таким показником в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). Подібне суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало $12,3 \pm 1,1$ та $5,8 \pm 0,5$, що виявилось в 1,7 раза та в 2,1 раза, відповідно, більше відповідно аналогічних показників в контрольних спостереженнях (в обох випадках $p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення МС кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $34,7 \pm 3,3$, що на 41,1 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p < 0,05$). Подібне суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало $11,9 \pm 1,2$ та $6,3 \pm 0,5$, що виявилось в 1,7 раза та в 2,3 раза, відповідно, більше при порівнянні з контрольними показниками (в обох випадках $p < 0,05$).

В разі введення КРБ в стріатум кіндлінгових щурів кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $27,2 \pm 2,6$, на 10,5 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p > 0,05$). Показник кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб після його формування, на 46,4 % перевищував аналогічний показник в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

У кіндлінгових щурів після внутрішньостріарних введень СКО, АПО та БК всі досліджувані показники були тотожні тим, які реєстрували у щурів контрольної групи. Показники, які характеризували вираженість довгострокової пам'яті в означених групах щурів після 18-го введення конвульсанту, були значно меншими при порівнянні з відповідними даними в групі кіндлінгових щурів (в усіх випадках $p < 0,05$).

Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ у кіндлінгових щурів, в 1,5 раза перевищувала відповідний показник у інтактних щурів ($p < 0,05$, табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Характеристика процесів навчання та пам'яті в щурів після 24-го введення пікротоксину за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Групи тварин	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1. Контроль, n=9	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Кіндлінг, n=11	36,9±3,3**	14,3±1,5**	6,4±0,6**
3. Кіндлінг + КРБ, n=6	31,3±2,9	12,6±1,3*	5,3±0,4*
4. Кіндлінг + СКО, n=6	25,6±2,5 ^a	8,7±0,7 ^a	3,7±0,4 ^a
5. Кіндлінг + АПО, n=6	35,2±3,4*	14,6±1,6**	6,7±0,6**
6. Кіндлінг + ГЛП, n=6	27,2±2,4 ^a	9,4±0,8	4,6±0,5 ^a
7. Кіндлінг + МС, n=6	26,7±2,6 ^a	8,9±0,9 ^a	5,3±0,6
8. Кіндлінг + БК, n=6	35,7±3,5**	13,7±1,3**	6,1±0,5**

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. ^a - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

При цьому досліджувані показники коротко- та довгострокові пам'яті у щурів зі сформованим кіндлінгом також були значно збільшені (в 2 та в 2,3 рази, відповідно) відповідно таких контрольних показників ($p < 0,01$).

Після внутрішньостріарного введення КРБ кіндлінгових щурам кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $31,9 \pm 2,9$, що виявилось на 27,2 % більшим при порівнянні з контрольним показником ($p > 0,05$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу становило, відповідно, $12,6 \pm 1,3$ та $5,3 \pm 0,4$, що виявилось в 1,8 рази та в 1,9 рази більшим при порівнянні з такими показниками в контрольних спостереженнях (в обох випадках $p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення АПО кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $35,2 \pm 3,4$, що на 43,1 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p < 0,05$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало $14,6 \pm 1,6$ та $6,7 \pm 0,6$, що виявилось в 2 рази та в 2,4 рази, відповідно, більшим при порівнянні з контрольними показниками (в обох випадках $p < 0,01$).

В разі введення БК в стріатум кіндлінгових щурів кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $35,7 \pm 3,5$, на 45,1 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p < 0,01$). Показники кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ через 1 добу та 7 діб після його формування, перевищували відповідні контрольні показники в 1,9 рази та в 2,2 рази (в обох випадках $p < 0,01$).

Отже, за умов досліду після введення в стріатум КРБ, АПО та БК всі досліджувані показники були співставні з відповідними у щурів з кіндлінгом ($p > 0,05$) та суттєво перевищували відповідні контрольні дані ($p < 0,05$).

Протилежні результати, співставні з такими показниками у інтактних щурів, були отримані після внутрішньостріарних мікроін'єкцій СКО, ГЛП та

МС. Після внутрішньостріарного введення СКО кіндлінгових щурам кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $25,6 \pm 2,5$, що виявилось на 4 % більшим при порівнянні з контрольним показником ($p > 0,05$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу становило, відповідно, $8,7 \pm 0,7$ та $3,7 \pm 0,4$, що виявилось на 22,5 % та 32,1 % більшим при порівнянні з такими показниками в контрольних спостереженнях (в обох випадках $p > 0,05$).

Аналогічні дані були отримані у кіндлінгових щурів після введення ГЛП та МС в стріатум. В більшості випадків дані, які були зареєстровані, виявилися суттєво меншими, ніж такі самі дані у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Всі досліджувані показники навчання, коротко- та довгострокові пам'яті були збільшені у щурів в стадії посткіндлінга ($p < 0,05$, табл. 3.9). Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ у щурів в стадії посткіндлінга, в 1,6 раза перевищувала відповідний контрольний показник ($p < 0,01$). Досліджувані показники коротко- та довгострокові пам'яті у щурів з посткіндлінгом також були значно збільшені (в 2,3 та в 2,9 раза, відповідно) при порівнянні з такими контрольними показниками ($p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення КРБ щурам в стадії посткіндлінга кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $40,8 \pm 4,1$, що виявилось в 1,7 раза більшим при порівнянні з контрольним показником ($p < 0,01$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу становило, відповідно, $13,9 \pm 1,4$ та $7,6 \pm 0,7$, що виявилось в 2 раза та в 2,7 раза більшим при порівнянні з такими контрольними показниками (в обох випадках $p < 0,05$).

Аналогічні дані були отримані у потскіндлінгових щурів після введення АПО та БК в стріатум. Всі досліджувані показники були співставні

з відповідними у щурів в стадії посткіндлінгу ($p > 0,05$) та суттєво перевищували відповідні контрольні дані ($p < 0,05$).

Таблиця 3.9.

Характеристика процесів навчання та пам'яті в щурів в стадії посткіндлінгу за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Групи тварин	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1. Контроль, n=9	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Посткіндлінг, n=11	39,7±3,6**	16,3±1,7*	8,2±0,7**
3. Посткіндлінг + КРБ, n=6	40,8±4,1**	13,9±1,4*	7,6±0,7**
4. Посткіндлінг + СКО, n=6	28,8±2,8 ^a	11,3±1,1 ^a	5,3±0,5 ^a
5. Посткіндлінг + АПО, n=6	37,9±3,8*	17,4±1,6*	7,9±0,6**
6. Посткіндлінг + ГЛП, n=6	29,6±2,9	9,9±1,1 ^a	5,7±0,6 ^a
7. Посткіндлінг + МС, n=6	31,6±3,1	10,3±1,1 ^a	6,1±0,6*
8. Посткіндлінг + БК, n=6	39,2±3,9**	15,8±1,6*	8,7±0,8**

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулз критерій);

2. ^a - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів в стадії посткіндлінгу (АНОВА + Ньюман-Кулз критерій).

Після введення в стріатум АПО кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала 37,9±3,8, що виявилось в 1,6 раза більше при порівнянні з таким показником в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало 17,4±1,6 та 7,9±0,6, що виявилось в 2,5 раза та в 2,8 раза, відповідно, більшим відповідно аналогічних показників в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

В разі введення БК в стріатум посткіндлінгових щурів кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $39,2 \pm 3,9$, що виявилось співставним з відповідним показником у щурів в стадії посткіндлінгу та в 1,6 раза перевищувало контрольний показник ($p < 0,01$). Показники кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ через 1 добу та 7 діб після його формування, в 2,2 раза та в 3,1 раза перевищували аналогічні дані в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

Протилежні результати, співставні з такими показниками у інтактних щурів, були отримані після внутрішньостріарних мікроін'єкцій СКО, ГЛП та МС. Після введення в стріатум СКО кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала ($28,8 \pm 2,8$), що виявилось на 17,1 % більше при порівнянні з таким показником в контрольній групі щурів ($p > 0,05$). Проте, цей показник виявився в 1,4 раза менше при порівнянні з таким у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало $11,3 \pm 1,1$ та $5,3 \pm 0,5$, що виявилось в 1,6 раза та в 1,9 раза більше відповідно аналогічних показників в контрольних спостереженнях (в обох випадках $p < 0,05$).

Після внутрішньостріарного введення ГЛП кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювала $29,6 \pm 2,9$, що на 20 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p > 0,05$). Суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу після вироблення рефлексу дорівнювало $9,9 \pm 1,1$, що виявилось в 1,6 раза менше при порівнянні з показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Суміщення умовного і безумовного стимулів через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало $5,7 \pm 0,6$, що виявилось в 2 раза більше при порівнянні з контрольним показником ($p < 0,05$).

В разі введення МС в стріатум посткіндлінгових щурів кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для

виникнення УРАУ, дорівнювала $31,6 \pm 3,1$, що виявилось співставним з відповідним показником у щурів в стадії посткіндлінгу та на 28 % перевищувало контрольний показник ($p > 0,05$). Показник кількості суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб після його формування, в 2,2 раза перевищував аналогічний показник в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

Отже, в більшості випадків дані, які були зареєстровані, виявилися суттєво менше, ніж такі самі дані у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Обчислення інтегрального показника «збереження» висвітлило погіршення всіх досліджуваних показників когнітивної сфери у щурів в динаміці формування кіндлінгу (рис. 3.1).

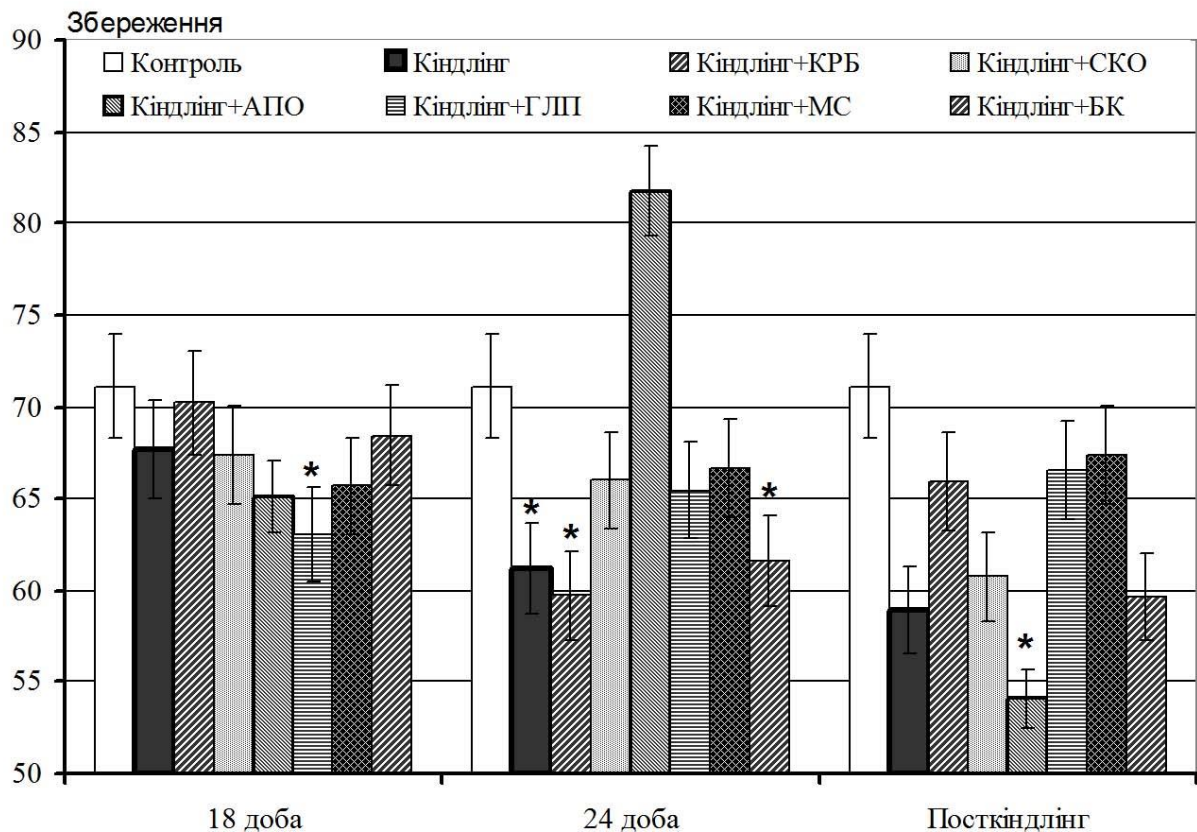


Рис 3.1. Зміни показника «збереження» у кіндлінгових щурів за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Примітка. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин.

При цьому, після 18-го введення ПКТ найменший показник (на 12 % менше, ніж в контролі, $p < 0,05$) було відзначено у щурів після введення ГЛП в стріатум. Значно менші показники «збереження» були відзначені у кіндлінгових щурів після внутрішньостріарних введень КРБ та БК ($p < 0,05$). Показник «збереження» на 24 % менший при порівнянні з аналогічним показником у інтактних щурів, було зареєстровано у щурів з посткіндлінгом після введення в стріатум АПО ($p < 0,05$).

3.4. Дослідження емоційної поведінки в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу

Вираженість емоційної поведінки у щурів по мірі формування кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу постійно зростала, проте, досліджуваний показник не набував статистичної вірогідності (рис. 3.2).

Щури намагалися уникнути долоні дослідника, при першому баченні руки дослідника намагалися вкусити, агресивно кидалися вперед.

Після 18-го введення конвульсанту максимальні показники емоційної поведінки реєстрували у щурів після внутрішньостріарних введень КРБ, ГЛП та МС, проте, статистичної вірогідності вони не набували. Мінімальні досліджувані показники були відзначені в групах щурів після введення в стріатум СКО, АПО та БК.

У кіндлінгових щурів максимально виражена агресивна емоційна поведінка була відзначена в разі внутрішньостріарних введень КРБ, АПО та БК. Мінімальні показники емоційної поведінки біли зареєстровані після введення СКО та ГЛП в стріатум. Досліджуваний показник у кіндлінгових щурів після внутрішньостріарного введення МС дорівнював $3,1 \pm 0,3$, що виявилось на 34 % менше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка показника вираженості емоційної поведінки нами була зареєстрована у щурів в стадії посткіндлінгу.

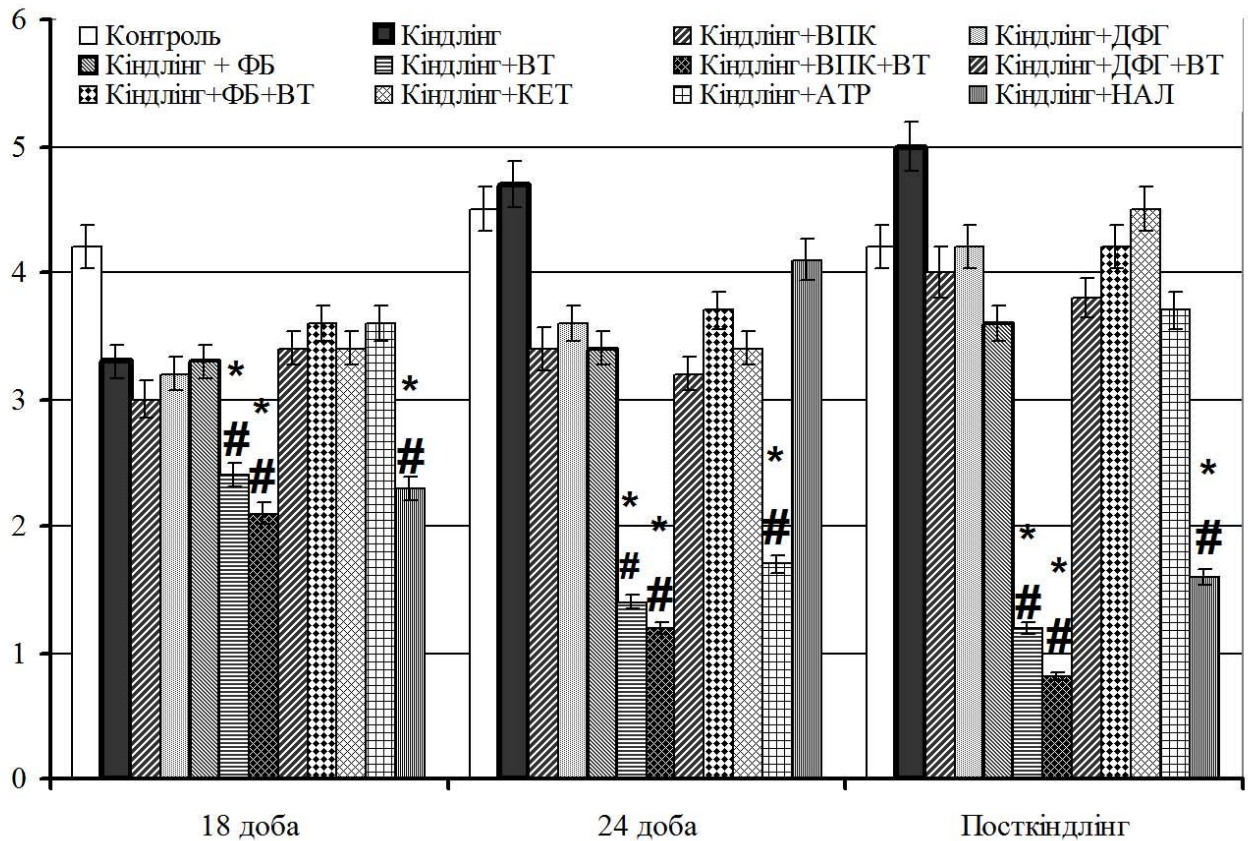


Рис 3.2. Зміни емоційної поведінки у кіндлінгових щурів за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем

Примітка. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;

Аналізуючи отримані дані, відзначимо, що в роботі досліджувалися ефекти модуляції функціонального стану стріатуму протягом трьох часових інтервалів хронічного ПКТ-спричиненого судомного синдрому. Додавши до цього складність аналізу даних, отриманих в разі активації, з одного боку, та гальмування активності, з іншого, холін-, дофамін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем стріатуму, ми відокремимо лише цікаві, на наш погляд, блоки фактичних даних, які потребують уваги.

Отримані дані свідчать про формування в щурів в динаміці ПКТ-індукованого кіндлінга порушень плавальної поведінки, здатностей до навчання та пам'яті, а також емоційних дисфункцій. Обрані для дослідження форми поведінки є корелятами несудомної поведінки, порушення якої є

характерними для різних моделей хронічної судомної активності, в тому числі й для кіндлінгової моделі епілептогенезу [3, 20, 152].

Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

Отримані дані вважаємо доведенням на рівні простеження поведінкової активності щурів в динаміці формування кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності функціональної взаємодії судомної епілептогенної та антиепілептогенної систем. Перспективу отриманих результатів ми бачимо у доведених ефектах нівелювання поведінкових порушень в разі активації або блокади внутрішньостріарної нейротрансмісії в конкретні інтервали формування хронічного епілептогенезу. Доведені нами факти свідчать про доцільність тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів в разі модуляції активності окремих нейромедіаторних систем та внутрішньостріарної нейротрансмісії.

Висновки за розділом 3

1. Протягом формування ПКТ-спричиненого хронічного судомного синдрому в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіюїдні механізми. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час детермінуються підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації.
2. На момент формування пікротоксинового кіндлінгу в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють нейролептичні компоненти. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час відзначаються підсиленням холінергічної та дофамінергічної

нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів.

3. Наприкінці безсудомного періоду після 14-денного інтервалу по завершенню кіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіодні механізми. В цей момент у досліджуваних щурів відбувається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.
4. Отримані дані свідчать про гіперактивацію стріатуму за умов розвитку ПКТ- індукованої хронічної судомної активності, функціональна активність якого залежить від терміну маніфестації судомного синдрому.
5. У щурів в динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінга реєструються порушення плавальної поведінки, здатностей до навчання та пам'яті, а також емоційних дисфункцій, які є корелятами несудомної поведінки.
6. Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.
7. На етапі формування кіндлінгу плавальна поведінка детермінується активацією холін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем хвостатого ядра та пригніченням його дофамінергічної медіації. На етапі завершеного кіндлінга, а також на стадії посткіндлінгу плавальна поведінка щурів детермінується активацією холін- та дофамінергічної внутрішньостріарної нейротрансмісії разом із пригніченням ГАМК-ергічної медіації.
8. Мнестичні функції при кіндлінзі характеризуються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. На етапі формування хронічної судомної активності когнітивні процеси детермінуються активацією внутрішньостріарної холін- та ГАМК-ергічної передачі та

пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та посткіндлінга мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи.

9. Найбільш вираженим механізмом мнестичних дисфункцій на етапі формування кіндлінгу є блокування дофамінової передачі стріатуму, на етапі кіндлінгу – активація холінергічної та блокування ГАМК-ергічної передачі стріатуму, на стадії посткіндлінгу – активація дофамінергічної нейротрансмісії.
10. Отримані дані демонструють ключову роль стріатуму у формуванні несудомних поведінкових порушень. На 18-й добі відзначається просудомна роль стріатуму, що підтверджується підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. Завершення формування кіндлінгу підтверджується підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням ГАМК-ергічних механізмів. У стадії посткіндлінгу відзначається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.
11. Доведені нами факти свідчать про доцільність тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів в разі модуляції активності окремих нейромедіаторних систем та внутрішньостріарної нейротрансмісії.
12. Дослідження безсудомних різновидів моторної, емоціональної, плавальної, когнітивної поведінки та їх розладів протягом відзначених термінових інтервалів формування хронічної епілептичної активності є важливим для застосування визначених порушень поведінкової активності в якості ранішньої діагностики маніфестації епілепсії, коли

моторні судомні прояви відсутні, а ймовірні поведінкові розлади не набувають максимальної інтенсивності.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of Medicine and Biology*. 2021; 1(75): 181-186.
2. Ostapenko I.O. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (4): 386-403.
3. Остапенко І.О., Аль-Надаві Н.Д. Дисфункція процесів навчання, короткочасної та довгочасної пам'яті при пікротоксиновому кіндлінзі. Перший крок в науку – 2016 : XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. Вінниця, 7-8 квітня 2016: 48-49.
4. Остапенко І.О., Аль-Надаві Н. Розвиток депресивних станів у хворих на епілепсію. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного. Одеса, 21-22 квітня 2016: 41.
5. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів. VII Конгрес Українського товариства нейронаук. Київ, 7–11 червня 2017: 105-106.
6. Остапенко І.О. Односпрямовані порушення поведінки при експериментальних моделях епілептогенезу та депресії. Перспективи розвитку медичної науки і освіти : Всеукраїнська науково-методична

конференція, присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. Суми, 16-17 листопада 2017. Суми : Сумський державний університет, 2017: 80.

7. Остапенко І.О., Вастьянова О.В. Порівняльна характеристика поведінки тварин за умов різних способів відтворення депресивного стану. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 40.
8. Остапенко І.О. Умовнорефлекторні порушення у щурів протягом інтеріктального періоду хронічного судомного синдрому. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми : науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 41-42.
9. Остапенко І.О., Топал М.М. Патогенетичні механізми депресивного синдрому за умов експериментального відтворення фармакологічного кіндлінгу. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022: 37-38.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВОРТІОКСЕТИНУ З ПРОТИСУДОМНИМИ ПРЕПАРАТАМИ В АСПЕКТІ ВІДНОВЛЕННЯ НЕСУДОМНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПРИ КІНДЛІНГ-СПРИЧИНЕНІЙ ХРОНІЧНІЙ СУДОМНІЙ АКТИВНОСТІ

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень [3, 7, 8, 20, 26, 27, 29-31, 39, 40, 103, 148, 149].

І хоча мимовільні повторні судоми є характерною ознакою цього хронічного захворювання і можуть мати смертельні наслідки для хворих, найбільший негативний асоційований зв'язок епілепсії надають супутні захворювання, які суттєво погіршують якість життя та сприяють розвитку інвалідності [16, 71]. Клінічна симптоматика цього поліетиологічного захворювання характеризується різноманіттям соматичних та фізичних порушень, нейробіологічних та нейропсихологічних, патопсихологічних та соціальних проявів [8, 20].

Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. Оpubліковано поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з епілепсією та депресією. Це пов'язано з тим, що в лікуванні таких хворих необхідно враховувати безліч чинників, насамперед взаємодію протиепілептичних препаратів і антидепресантів. Відомо, що антидепресанти не знижують судомний поріг, якщо їх не приймати у дуже високих дозах [74]. Доведено також, що введення у терапевтичних дозах антидепресантів: хлоріміпраміну мапротиліну, амоксапіну та бупропіону пов'язано з виникненням судомних нападів [92]. Проте, експериментальними та клінічними даними доведено антиепілептичну ефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [145].

При проведенні цієї частини 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 вортиоксетин, якому додатково до антидепресивного притаманні протитривожний та прокогнітивний ефекти, зниження обсесивності та компульсивності, а також суїцидальності [126, 139].

4.1. Дослідження змін позно-тонічної поведінки в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортиоксетину з протисудомними препаратами

Завданням цієї частини експериментальної роботи стало простеження зміни вираженості несудомної поведінки щурів внаслідок сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами в динаміці хронічної кіндлінг-спричиненої судомної активності.

У відповідь на 18-е введення ПКТ в динаміці формування кіндлінгу позно-тонічна поведінка щурів характеризувалася тим, що при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені (в 5 щурів із 9; табл. 4.1). При перекиданні на бік 8 з 9 тварин залишалися у незручній позі довше 1 хв. У 8 з 9 щурів був зареєстрований екзофтальм, чого не реєстрували в інтактних тварин ($p < 0,05$). При торканні пензликом рогівки рогівковий рефлекс у більшості тварин був відсутнім ($p < 0,05$). Задні кінцівки були відведеними у 8 з 9 щурів. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($1,14 \pm 0,06$) бала, що було в 2,5 рази менше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки в шурів на 18-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому

Групи тварин	Показники, які досліджувалися										
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевертання	Очні симптоми	Рогівковий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста	Захоплення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “вертикальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експлозивність
1. Контроль, n=11	Лапи розставлені, n=10	Нормальний, n=11	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=10	Задні кінцівки відведені, n=10	Нормальний, n=11	n=9	n=8	n=0	2,82±0,12	n=0
2. Кіндлінг, n=9	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=8	Екзофтальм, n=8#	Відсутній, n=8#	Задні кінцівки відведені, n=8	Підвищений, n=7#	n=7	n=9	n=1	1,14±0,06*	n=3
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=4	Екзофтальм, n=3	Відсутній, n=4#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=4#	n=3	n=5	n=0	1,37±0,12*	n=2
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=4	Підвищений, n=5#	n=3	n=4	n=0	1,22±0,12*	n=3
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	Лапи розставлені, n=4#	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=5#	n=5	n=2	n=1	1,19±0,11*	n=4
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=4#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=5#	n=5	n=4	n=2	1,36±0,14*	n=3

Продовження табл. 4.1

7. Кіндлінг + ВПК+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Поруше- ний, n=4	Екзо- фтальм, n=3	Відсутній, n=4#	Задні кінцівки відведені, n=6	Підвище ний, n=4#	n=6	n=5	n=3	1,32±0,08*	n=3
8. Кіндлінг + ДФГ+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Поруше- ний, n=5	Екзо- фтальм, n=4#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвище ний, n=5#	n=4	n=1	n=0	1,19±0,12*	n=4
9. Кіндлінг + ФБ+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Поруше- ний, n=5	Екзо- фтальм, n=5#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвище ний, n=5#	n=4	n=2	n=1	1,33±0,14*	n=4
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	Лапи розставлені, n=7	Поруше- ний, n=7	Екзо- фтальм, n=6#	Відсутній, n=7#	Задні кінцівки відведені, n=6	Підвище ний, n=7#	n=7	n=4	n=3	1,29±0,13*	n=4
11. Кіндлінг + АТР, n=8	Лапи розставлені, n=8	Поруше- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=6#	Відсутній, n=6#	Задні кінцівки відведені, n=7	Підвище ний, n=6#	n=6	n=3	n=3	1,44±0,16*	n=4
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	Лапи розставлені, n=8	Поруше- ний, n=6	Екзо- фтальм, n=1 @	Нормаль- ний, n=5 @	Задні кінцівки відведені, n=7	Нормаль- ний, n=5 @	n=5	n=3	n=3	2,61±0,21 @@	n=0

Примітки:

- * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);
- # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушкел-Валліс критерій);
- @ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушкел-Валліс критерій);
- @@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

В усіх інших групах кіндлінгових щурів роздільне або сумісне введення ВТ з протисудомними препаратами не змінило вираженості досліджуваного позно-тонічного поведінкового синдрому. У переважної більшості щурів вказаних груп позно-тонічна поведінка характеризувалася тим, що при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені. При перекиданні на бік всі тварини довго приймали первинне положення, тобто реєстрували порушений рефлекс перевертання. У переважної більшості щурів в групах був зареєстрований екзофтальм, що суттєво було більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). Рогівковий рефлекс у більшості тварин був відсутнім. Задні кінцівки були відведеними у 4-5 з 6 щурів в кожній групі. Поодинокі щури були здатні утримати позу «місток». Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста в щурів означених груп була в 1,9–2,4 раза меншою при порівнянні з таким показником в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

У переважної більшості щурів після 18-го введення ПКТ, яким вводили кетамін та атропін, була зареєстрована екстензорна реакція передніх та задніх кінцівок при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки. При перекиданні на бік більшість щурів довго приймали первинне положення, тобто реєстрували порушений рефлекс перевертання (у 6 із 8 щурів в цих групах). Рогівковий рефлекс у більшості тварин був відсутнім. 50 % щурів виявилися здатними утримати позу «місток» а також утриматися на порверхні вертикального стрижня. Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста в щурів означених груп була співставна з таким показником у кіндлінгових щурів та значно відрізнялася від аналогічного показника в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

При розміщенні в центрі горизонтальної площадки кіндлінгових щурів із введенням налоксону передні кінцівки всіх 8 тварин були розставлені. Рефлекс перевертання був порушений у 6 щурів із 8. Екзофтальм реєстрували у 1 щура, що суттєво було менше, ніж у кіндлінгових тварин ($p < 0,05$).

Рогівковий рефлекс у 5 із 8 тварин був нормальним ($p < 0,05$). Задні кінцівки були відведеними у 7 із 8 щурів. 3 щури були здатні утримати позу «місток». Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($2,61 \pm 0,21$) бала, що було в 2,3 раза більше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

У щурів із завершеним кіндлінгом позно-тонічна поведінка щурів характеризувалася екстензорним положенням передніх та задніх кінцівок тварин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (табл. 4.2).

Рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс були нормальними. Підвищений тонус очних м'язів кіндлінгових тварин причинив екзофтальм у 5 щурів із 9, що було значно більше, ніж в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). У 7 щурів із 9 реєстрували знижений тонус хвоста, що відрізнялось від такого показника в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утримати 2 щура із 9, а на верхівці вертикального стрижня були здатні утриматися 4 щура із 9 – в обох тестах були отримані статистичні розбіжності з аналогічними показниками у інтактних щурів ($p < 0,05$). Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($3,83 \pm 0,21$) бала, що було на 48,9 % більше, ніж в контролі ($p < 0,05$). 4 щура демонстрували елементи експлозивної поведінки, що також значно відрізнялося від такого показника в контролі ($p < 0,05$).

При дослідженні характеру позно-тонічних реакцій у кіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням ВТ та протисудомних препаратів були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК, ДФГ і ФБ (групи щурів №3-6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів №8 і №9), а також застосування кетаміну та налоксону (групи щурів № 10 і №12).

Таблиця 4.2.

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки у кіндлінгових щурів

Групи тварин	Показники, які досліджувалися										
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевертання	Очні симптоми	Рогівковий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста	Захоплення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “вертикальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експлозивність
1. Контроль, n=11	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=8	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=8	Задні кінцівки відведені, n=9	Нормальний, n=9	n=7	n=7	n=0	2,58±0,12	n=0
2. Кіндлінг, n=9	Лапи розставлені, n=9	Нормальний, n=6	Екзофтальм, n=5#	Нормальний, n=9	Задні кінцівки відведені, n=9	Знижений, n=7#	n=7	n=2#	n=4#	3,84±0,21*	n=4#
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормальний, n=4	Екзофтальм, n=3	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Знижений, n=3	n=4	n=3	n=3#	3,21±0,26	n=2
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=4	Екзофтальм, n=4#	Нормальний, n=3	Задні кінцівки відведені, n=5	Знижений, n=5#	n=5	n=2#	n=3#	3,76±0,22*	n=3#
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=4#	Нормальний, n=4	Задні кінцівки відведені, n=5	Знижений, n=5#	n=5	n=3	n=3#	3,52±0,23*	n=4#
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=4	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=3	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=5	Знижений, n=3	n=4	n=3	n=2	3,16±0,23	n=3

Продовження табл. 4.2

7. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Нормальний, n=3	Екзофтальм, n=1 @	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=6	Нормальний, n=5 @	n=2	n=4@	n=0@	2,67±0,17 @@	n=1
8. Кіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=5	Екзофтальм, n=4#	Нормальний, n=3	Задні кінцівки відведені, n=4	Знижений, n=5#	n=6	n=3	n=4#	3,66±0,23*	n=4#
9. Кіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=6	Екзофтальм, n=4#	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=4	Знижений, n=6#	n=5	n=3	n=3#	3,63±0,21*	n=5#
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=7	Екзофтальм, n=6#	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=7	Знижений, n=6#	n=7	n=3	n=4#	3,57±0,24*	n=4#
11. Кіндлінг + АТР, n=8	Лапи розставлені, n=2	Нормальний, n=2	Екзофтальм, n=1 @	Нормальний, n=5	Задні кінцівки відведені, n=6	Нормальний, n=6@	n=2	n=5@	n=0@	2,51±0,22 @@	n=0@
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	Лапи розставлені, n=7	Нормальний, n=6	Екзофтальм, n=5#	Нормальний, n=4	Задні кінцівки відведені, n=7	Знижений, n=7#	n=6	n=3#	n=3#	3,49±0,23*	n=5#

Примітки:

1 * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушквал-Валліс критерій); 3.

@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушквал-Валліс критерій);

4. @@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

Позно-тонічна поведінка кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ВПК та ВТ, характеризувалася переважним екстензорним положенням передніх та задніх кінцівок тварин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені (табл. 4.2).

У переважної кількості кіндлінгових тварин після введення ВПК і ВТ рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс були нормальними. Екзофтальм реєстрували лише в 1 щура, що мало статистичні розбіжності з таким показником у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних сполук ($p < 0,05$). У 5 із 6 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утриматися 4 щура із 6, а на верхівці вертикального стрижня жодна з тварин не виявила здатності утриматися – в обох тестах були отримані статистичні розбіжності з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста становила ($2,67 \pm 0,17$) бала, що було на 30,5 % менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Після введення кіндлінговим щурам атропіну (група №11) у 2 щурів із 8 передні кінцівки були розставлені, а у 6 щурів із 8 задні кінцівки були відведені після того, як щурів було розміщено в центрі горизонтальної площадки. 6 щурів із 8 повільно приймали нормальне положення тіла при їх перевертанні на бік.

Рогівковий рефлекс був нормальним у 5 щурів із 8. Екзофтальм реєстрували лише в 1 щура, що мало статистичні розбіжності з таким показником у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних сполук ($p < 0,05$). У 6 із 8 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утриматися 5 щурів із 8, а на верхівці

вертикального стрижня жодна з тварин не виявила здатності утриматися – в обох тестах були отримані статистичні розбіжності з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста становила ($2,51 \pm 0,22$) бала, що було на 34,6 % менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Жоден з щурів не демонстрував експлозивну поведінку, що також значно відрізнялося від такого показника у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

При дослідженні змін позно-тонічної у щурів в стадії посткіндлінгу встановлено наявність екстензорного положення передніх та задніх кінцівок тварин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (табл. 4.3).

Щури були нездатні прийняти нормальне положення тіла після їх перевертання на бік – у 7 щурів із 9 реєстрували порушений рефлекс перевертання ($p < 0,05$ при порівнянні з інтактними щурами).

Рогівковий рефлекс був відсутній у 7 щурів із 9 ($p < 0,05$). Підвищений тонус очних м'язів кіндлінгових тварин причинив екзофтальм у 6 щурів із 9, що суттєво переважало відповідний показник в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). У 6 щурів із 9 реєстрували гіпертонус хвоста, що відрізнялось від такого показника в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утримати 8 щурів із 9, а на верхівці вертикального стрижня були здатні утриматися 2 щура із 9 – отримані показники виявилися тотожними з аналогічними показниками у інтактних щурів ($p > 0,05$).

Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста дорівнювала ($1,26 \pm 0,09$) бала, що було в 2,3 раза менше, ніж в контролі ($p < 0,05$). 4 щура демонстрували експлозивну поведінку, що також відрізнялося від такого показника в контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3.

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки у щурів в стадії посткіндлінгу

Групи тварин	Показники, які досліджувалися										
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевертання	Очні симптоми	Рогівковий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста	Захоплення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “вертикальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експлозивність
1. Контроль, n=11	Лапи розставлені, n=9	Нормальний, n=10	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=10	Задні кінцівки відведені, n=9	Нормальний, n=9	n=10	n=6	n=0	2,88±0,16	n=0
2. Посткіндлінг, n=9	Лапи розставлені, n=6	Порушений, n=7#	Екзофтальм, n=6#	Відсутній, n=7#	Задні кінцівки відведені, n=7	Підвищений, n=6#	n=6	n=8	n=2	1,26±0,09*	n=4#
3. Посткіндлінг + ВПК, n=6	Лапи розставлені, n=4	Порушений, n=5#	Екзофтальм, n=4#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=4#	n=4	n=5	n=2	1,41±0,11*	n=3#
4. Посткіндлінг + ДФГ, n=6	Лапи розставлені, n=4	Порушений, n=4#	Екзофтальм, n=3#	Відсутній, n=4#	Задні кінцівки відведені, n=4	Підвищений, n=5#	n=5	n=4	n=3	1,37±0,13*	n=4#
5. Посткіндлінг + ФБ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=5#	Екзофтальм, n=3#	Відсутній, n=4#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=4#	n=4	n=5	n=2	1,19±0,12*	n=4#
6. Посткіндлінг + ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=5@	Екзофтальм, n=1@	Нормальний, n=4@	Задні кінцівки відведені, n=4	Нормальний, n=4@	n=4	n=2	n=1	2,33±0,19@@	n=1@

Продовження табл. 4.3

7. Посткіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=5@	Екзофтальм, n=0@	Нормальний, n=5@	Задні кінцівки відведені, n=5	Нормальний, n=5@	n=5	n=3	n=0	2,54±0,21@@	n=0@
8. Посткіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Порушений, n=4#	Екзофтальм, n=4#	Відсутній, n=3#	Задні кінцівки відведені, n=4	Підвищений, n=4#	n=4	n=5	n=3	1,39±0,14*	n=4#
9. Посткіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=4	Порушений, n=3#	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=4#	Задні кінцівки відведені, n=4	Підвищений, n=4#	n=5	n=4	n=3	1,17±0,11*	n=5#
10. Посткіндлінг + КЕТ, n=8	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=4#	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=6#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=5#	n=5	n=5	n=4	1,39±0,13*	n=6#
11. Посткіндлінг + АТР, n=8	Лапи розставлені, n=6	Порушений, n=3#	Екзофтальм, n=6#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=4	Підвищений, n=5#	n=6	n=4	n=4	1,43±0,16*	n=5#
12. Посткіндлінг + НАЛ, n=8	Лапи розставлені, n=7	Нормальний, n=7@	Екзофтальм, n=0@	Нормальний, n=8@	Задні кінцівки відведені, n=7	Нормальний, n=7@	n=7	n=4	n=0	2,71±0,24@@	n=0@

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);
2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушкел-Валліс критерій);
3. @ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушкел-Валліс критерій);
4. @@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

При дослідженні характеру позно-тонічних реакцій у щурів в стадії посткіндлінгу з роздільним та сумісним введенням ВТ та протисудомних препаратів були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у посткіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК,ДФГ і ФБ (групи щурів №3-6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів №8 і №9), а також застосування кетаміну та атропіну (групи щурів № 10 і №11).

Всі посткіндлінгові щури, яким вводили ВТ, демонстрували екстензорне положення передніх та задніх кінцівок при їх розміщенні на горизонтальній площині. У переважної кількості щурів в стадії посткіндлінгу після введення ВТ рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс були нормальними. Екзофтальм реєстрували лише в 1 щура, що мало статистичні розбіжності з таким показником у щурів в стадії посткіндлінгу без введення ВТ ($p < 0,05$). У 4 із 6 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утримати 2 щура із 6, а на верхівці вертикального стрижня утримався 1 щур із 6 – отримані в цих тестах статистичні показники були співставні з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Середня вираженість болювого синдрому при затисканні хвоста становила $(2,33 \pm 0,19)$ бала, що було на 84.9 % більше при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$). В 1 щура реєстрували елементи експлозивної поведінки, що виявилось значно менше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу без введення ВТ ($p < 0,05$).

У 5 із 6 щурів в стадії посткіндлінгу, яким сумісно вводили ВПК і ВТ були розставлені передні кінцівки та відведені задні кінцівки, що свідчило про екстензорне положення кінцівок при їх розміщенні на горизонтальній площині. У 5 із 6 щурів в стадії посткіндлінгу після сумісного введення ВПК і ВТ рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс були нормальними. Тонус очних м'язів був нормальним у всіх щурів ($p < 0,05$ при порівнянні з таким

показників в групі щурів в стадії посткіндлінгу без введення ВПК і ВТ). У 5 із 6 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утримати 3 щура із 6, а на верхівці вертикального стрижня не утримався жоден з щурів – отримані в цих тестах статистичні показники були співставні з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ($p > 0,05$). Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста становила ($2,54 \pm 0,21$) бала, що виявилось вдвічі більше при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Поведінка всіх щурів не містила елементи експлозивності ($p < 0,05$ при порівнянні з таким показником в групі щурів в стадії посткіндлінгу без введення ВПК і ВТ).

Переважна більшість щурів (по 7 із 8) в стадії посткіндлінгу, яким увели налоксон, демонстрували екстенzone положення тулубу, про що свідчили їх розставлені передні кінцівки та відведені задні кінцівки при розміщенні щурів на горизонтальній площині. Тонус очних м'язів був нормальним у всіх щурів, що виявило статистичні розбіжності при порівнянні з аналогічним показником у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$). Ми реєстрували нормальні рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс у переважної більшості щурів в стадії посткіндлінгу після введення налоксону ($p < 0,05$ при порівнянні з таким показником в групі щурів в стадії посткіндлінгу без введення налоксону). У 7 із 8 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утримати 4 щура із 8, а на верхівці вертикального стрижня не утримався жоден з щурів – отримані в цих тестах статистичні показники були співставні з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста становила

($2,71 \pm 0,24$) бала, що виявилось в 2,1 раза більше при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Поведінка всіх щурів не містила елементи експлозивності ($p < 0,05$ при порівнянні з таким показником в групі щурів в стадії посткіндлінгу без введення налоксону).

4.2. Дослідження змін поведінки протягом плавання в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортиоксетину з протисудомними препаратами

Завданням цієї частини експериментальної роботи стало дослідження змін поведінки щурів протягом плавання внаслідок сумісного введення ВТ з протисудомними препаратами в динаміці хронічної кіндлінг-спричиненої судомної активності.

Після розміщення у басейні з водою інтактних щурів контрольної групи у 4-х з них реєстрували по одному пасивно-адаптивному акту плавальної поведінки (плавання вздовж стінки, або «тупцювання» води у центрі басейну, або «тупцювання» води, тримаючись стінки басейну). Кількість пасивно-адаптивних актів плавальної поведінки у решти щурів була понад 3. Отже, середнє число пасивно-адаптивних актів у щурів контрольної групи дорівнювало $2,19 \pm 0,27$, а величина показника варіабельності дорівнювала 44 % (табл. 4.4).

По завершенні плавання щурам контрольної групи опускали в басейн мотузку, при цьому 3 тварини підіймалися по ній після візуального контакту, решта – після торкання до мотузки кінчиком морди. Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку у щурів цієї групи становила ($0,67 \pm 0,06$) бала.

Після 18-го введення ПКТ у 2-х щурів реєстрували 2 пасивно-адаптивних плавальних акти, у решти щурів їх кількість перевищувала 3. Середній показник пасивно-адаптивних актів плавальної поведінки за таких умов був співставним з відповідним показником інтактних щурів ($p > 0,05$), а показник варіабельності у щурів цієї групи дорівнював 72 %, що значно

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість плавальної поведінки в щурів на 18-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	2,19±0,27	44	0	0,67±0,06
2. Кіндлінг, n=11	3,27±0,34	72#	0	1,41±0,11*
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	2,54±0,22	50	0	1,38±0,13*
4. Кіндлінг +ДФГ, n=6	2,87±0,26	67	0	1,12±0,12*
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	3,08±0,27	67	0	1,54±0,16*
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	2,46±0,23	50	0	0,73±0,06@@
7. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	2,37±0,23	33@	0	0,52±0,05@@
8. Кіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	2,74±0,27	67	0	1,46±0,16*
9. Кіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	2,69±0,28	67	0	1,29±0,13*
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	2,51±0,26	75#	0	1,36±0,17*
11. Кіндлінг + АТР, n=8	2,72±0,27	63	0	1,24±0,13*
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	2,29±0,24	38@	0	0,56±0,06@@

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Куллз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушквал-Валліс критерій);

3. @ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушквал-Валліс критерій);

4. @@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Куллз критерій).

перевищувало такий показник в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

По завершенні плавання 5 щурів вибиралися з басейну після контакту з мотузкою мордою і передніми лапами, 6 – після контакту з мотузкою мордою, передніми і задніми лапами. Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з басейну, у кіндлінгових щурів після 18-го введення ПКТ, у 2,1 раза був більшим, ніж відповідний контрольний показник ($p < 0,05$).

При дослідженні поведінки протягом плавання у щурів після 18-го введення ПКТ з роздільним та сумісним введенням ВТ та протисудомних препаратів були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК, ДФГ і ФБ (групи щурів №3-6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів №8 і №9), а також застосування кетаміну та атропіну (групи щурів № 10 і №11).

Після введення ВТ щурам, яким 18 разів вводили ПКТ, кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,46 \pm 0,23$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було на 24,8 % менше, ніж у кіндлінгових щурів без введення ВТ ($p > 0,05$). Показники варіабельності (50 %) та максимальної варіабельності (0 %) у щурів цієї групи були співставні з такими показниками у кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально кращою, ніж у кіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому ($0,73 \pm 0,06$) бала, що в 1,9 раза було менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів без введення ВТ ($p < 0,05$).

Після сумісного введення ВПК і ВТ кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,37 \pm 0,23$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не мало статистичних розбіжностей з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи становив 33 % ($p < 0,05$ при порівнянні з таким показником у кіндлінгових щурів), а показник

максимальної варіабельності дорівнював нулю, що було співставно з відповідним показником в кіндлінговій групі щурів ($p > 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була в 2,7 рази менше, ніж відповідний показник у кіндлінгових щурів після 18-го введення конвульсанту ($p < 0,05$).

Після 18-го введення ПКТ та ін'єкції налоксону щури демонстрували в середньому ($2,9 \pm 0,24$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що не розрізнялося суттєво з аналогічними показниками у інтактних та кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи становив 38 % і виявився менше, ніж у кіндлінгових тварин ($p < 0,05$). Показник максимальної варіабельності не відрізнявся суттєво від такого у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Щури швидко вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку дорівнював ($0,56 \pm 0,06$) бала та виявився в 2,5 рази менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Таким чином, нормалізація показника варіабельності та ступеня контакту з мотузкою у щурів після 18-го введення ПКТ виявилися тотожними з аналогічними показниками в контрольних вимірюваннях в разі сумісного введення ВПК з ВТ, а також налоксону ($p < 0,05$).

На момент формування фармакологічного кіндлінгу у всіх щурів цієї групи кількість пасивно-адаптивних плавальних актів перевищувала 3. Середній показник пасивно-адаптивних актів плавальної поведінки за таких умов становив $4,71 \pm 0,38$ і був удвічі більшим, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 4.5). Показники варіабельності і максимальної варіабельності у щурів цієї групи значно перевищували відповідні показники в контрольних спостереженнях (в обох випадках $p < 0,05$). По завершенні плавання 2 щури вибиралися з басейну після контакту з мотузкою мордою і передніми лапами, 9 – після контакту з мотузкою мордою, передніми і задніми лапами.

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість плавальної поведінки у кіндлінгових щурів

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	2,37±0,26	44	0	0,81±0,07
2. Кіндлінг, n=11	4,71±0,38*	91#	36#	2,87±0,26*
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	3,67±0,29*	67	33#	2,19±0,19*
4. Кіндлінг +ДФГ, n=6	3,91±0,32*	83#	50#	2,48±0,24*
5. Кіндлінг +ФБ, n=6	4,11±0,33*	83#	50#	2,96±0,28*
6. Кіндлінг +ВТ, n=6	2,56±0,24@ @	33@	17	1,07±0,09@@
7. Кіндлінг +ВПК+ВТ, n=6	2,29±0,27@ @	17@	0@	0,89±0,09@@
8. Кіндлінг +ДФГ+ВТ, n=6	3,74±0,33*	67	50#	2,59±0,26*
9. Кіндлінг +ФБ+ВТ, n=6	4,08±0,37*	83#	33#	2,93±0,29*
10. Кіндлінг +КЕТ, n=8	3,59±0,36*	50	38#	2,66±0,24*
11. Кіндлінг +АТР, n=8	2,38±0,26@ @	38@	0@	0,96±0,09@@
12. Кіндлінг +НАЛ, n=8	3,82±0,37*	63	38#	2,72±0,27*

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушкел-Валліс критерій);

3. @ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушкел-Валліс критерій);

4. @@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з басейну, у кіндлінгових щурів дорівнював ($2,87 \pm 0,26$) бала та був у 3,5 раза більше, ніж відповідний контрольний показник ($p < 0,05$).

При дослідженні поведінки протягом плавання у кіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням ВТ та протисудомних препаратів були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК,ДФГ і ФБ (групи щурів №3-6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів №8 і №9), а також застосування кетаміну та налоксону (групи щурів № 10 і №12).

Після введення ВТ кіндлінговим щурам останні демонстрували в середньому ($2,56 \pm 0,24$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що було вдвічі менше, ніж такий показник у кіндлінгових щурів без введення ВТ ($p < 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи дорівнював 17 %, що в 5,4 раза виявився меншим при порівнянні з таким показником у кіндлінгових тварин ($p < 0,05$). Показник максимальної варіабельності (17 %) у щурів цієї групи був співставним з відповідним показником у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально кращою, ніж у кіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому ($0,89 \pm 0,09$) бала, що було в 2,6 раза менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів без введення ВТ ($p < 0,05$).

Після сумісного введення ВПК і ВТ кіндлінгові щури демонстрували в середньому ($2,29 \pm 0,27$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2,1 раза менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ($p < 0,05$). Показники варіабельності (17 %) та максимальної варіабельності (0 %) у щурів цієї групи виявилися вірогідно меншими при порівнянні з такими показниками у кіндлінгових щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була в 3,2 раза менше, ніж відповідний показник у

кіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ($p < 0,05$).

Після введення атропіну кіндлінговим щурам було зареєстровано в середньому ($2,38 \pm 0,26$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що вдвічі розрізнялося з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Показники варіабельності (63 %) та максимальної варіабельності (38 %) у щурів цієї групи виявилися співставними з такими показниками, які були зареєстровані у кіндлінгових тварин ($p > 0,05$). Щури за таких умов швидко вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку дорівнював ($0,96 \pm 0,09$) бала та виявився втричі меншим при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про нормалізацію показників пасивно-адаптивних плавальних актів, показника варіабельності та здатності переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку у кіндлінгових щурів після введенням їм ВТ (група 6), сумісного введення ВПК з ВТ (група 7) та введення атропіну (група 11; в усіх випадках $p < 0,05$).

У 4 щурів із 9 в стадії посткіндлінгу кількість пасивно-адаптивних плавальних актів перевищувала 3. Середній показник пасивно-адаптивних актів плавальної поведінки за таких умов становив $3,68 \pm 0,29$ і був в 1,6 раза більшим, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 4.6).

Показник варіабельності у щурів цієї групи був співставним з відповідним контрольним показником ($p > 0,05$). Показник максимальної варіабельності у щурів цієї групи становив 45 %, що виявилось значно більше, ніж відповідний показник у інтактних тварин ($p < 0,05$).

По завершенні плавання 2 щури вибиралися з басейну після контакту з мотузкою мордою і передніми лапами, 9 – після контакту з мотузкою мордою, передніми і задніми лапами. При цьому ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з басейну, у щурів в стадії посткіндлінгу дорівнював ($1,94 \pm 0,17$) бала та був у 2,3 раза більшим, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Вплив сумісного введення вортіоксетину та протисудомних препаратів на вираженість плавальної поведінки у щурів в стадії посткіндлінгу

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку
1. Контроль, n=9	2,27±0,24	44	0	0,86±0,09
2. Посткіндлінг, n=11	3,68±0,29*	64	45#	1,94±0,17*
3. Посткіндлінг + ВПК, n=6	2,81±0,26	67	50#	1,48±0,13
4. Посткіндлінг +ДФГ, n=6	3,41±0,28*	67	50#	1,61±0,14*
5. Посткіндлінг +ФБ, n=6	3,54±0,29*	67	50#	1,57±0,14*
6. Посткіндлінг +ВТ, n=6	2,61±0,23	50	33	1,26±0,11@@
7. Посткіндлінг +ВПК +ВТ, n=6	2,19±0,26@ @	33@	17@	0,77±0,07@@
8. Посткіндлінг +ДФГ +ВТ, n=6	3,36±0,32*	67	50#	1,39±0,16
9. Посткіндлінг +ФБ +ВТ, n=6	3,23±0,28*	50	33	1,52±0,16
10. Посткіндлінг +КЕТ, n=8	2,97±0,27*	63	38	1,37±0,14
11. Посткіндлінг +АТР, n=8	3,16±0,29*	50	38	1,47±0,16
12. Посткіндлінг +НАЛ, n=8	2,34±0,21@ @	25@	13@	0,84±0,08@@

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Куллз критерій);

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (Крушквал-Валліс критерій);

3. @ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (Крушквал-Валліс критерій);

4. @@ - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (АНОВА + Ньюман-Куллз критерій).

При дослідженні поведінки протягом плавання у посткіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням ВТ та протисудомних препаратів були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК,ДФГ і ФБ (групи щурів №3-6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів №8 і №9), а також застосування кетаміну та атропіну (групи щурів № 10 і №11).

Після введення ВТ щурам в стадії посткіндлінгу останні демонстрували в середньому $2,61 \pm 0,23$ пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось на 29 % менше, ніж такий показник у посткіндлінгових щурів без введення ВТ ($p > 0,05$). Показники варіабельності (50 %) і максимальної варіабельності (33 %) у щурів цієї групи виявилися співставними з відповідними показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була візуально кращою, ніж у посткіндлінгових щурів, та дорівнювала в середньому ($1,26 \pm 0,11$) бала, що було в 1,5 раза менше відповідно такого показника у посткіндлінгових щурів без введення ВТ ($p < 0,05$).

Після сумісного введення ВПК і ВТ щури в стадії посткіндлієнга демонстрували в середньому ($2,19 \pm 0,26$) пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 1,7 раза менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ($p < 0,05$). Показники варіабельності (33 %) та максимальної варіабельності (17 %) у щурів цієї групи виявилися вірогідно меншими при порівнянні з такими показниками у посткіндлінгових щурів (в обох випадках $p < 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку була в 2,5 раза менше, ніж відповідний показник у щурів в стадії посткіндлінгу без сумісного введення ВПК і ВТ ($p < 0,05$).

Після введення налоксону щурам в стадії посткіндлінгу було зареєстровано в середньому ($2,34 \pm 0,21$) пасивно-адаптивних плавальних

актів, що було в 1,6 раза менше при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів без введення налоксону ($p < 0,05$). Показники варіабельності (25 %) та максимальної варіабельності (13 %) у щурів цієї групи були значно меншими при порівнянні з відповідними показниками у щурів в стадії посткіндлінгу без введення налоксону ($p < 0,05$). Щури за таких умов швидко вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку дорівнював ($0,84 \pm 0,08$) бала та виявився в 2,3 раза менше при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про нормалізацію кількості пасивно-адаптивних плавальних актів, показника варіабельності та здатності переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку у посткіндлінгових щурів після сумісного введення ВПК з ВТ (група 7) та введення налоксону (група 11; $p < 0,05$).

4.3. Дослідження змін процесів пам'яті та навчання в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортіоксетину з протисудомними препаратами

Завданням цієї частини дисертаційної роботи стало дослідження змін процесів пам'яті та навчання поведінки у щурів в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортіоксетину з протисудомними препаратами.

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. 4.1). Досліджуваний показник з терміном відтворення патологічного стану прогресивно зростає і сягає максимальних значень в стадії посткіндлінгу – $39,7 \pm 3,6$, що суттєво перевищувало аналогічні контрольні показники ($p < 0,01$).

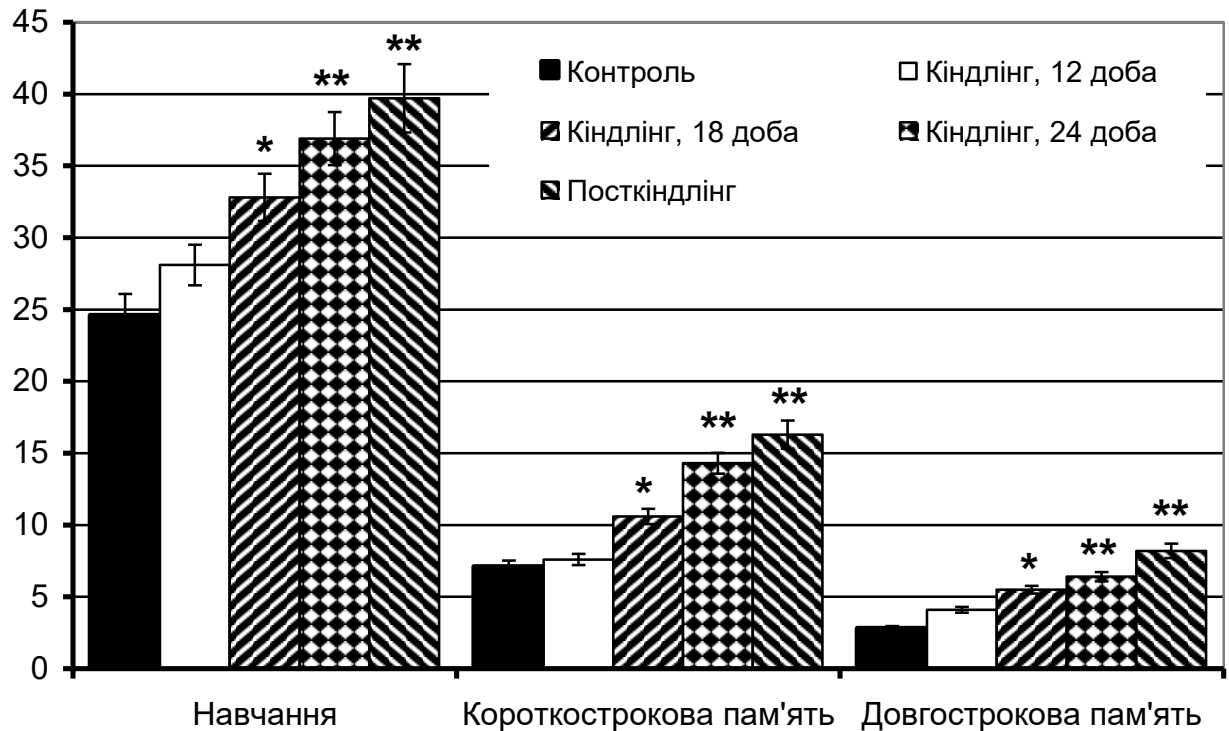


Рис. 4.1. Формування умовної реакції активного уникнення, короткострокової і довгострокової пам'яті в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу

Примітки:

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

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

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

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 досліду дорівнював $10,6 \pm 1,1$, що в 1,5 раза перевищувало відповідний показник в контрольній групі ($P < 0,05$), а в стадії посткіндлінгу був рівний $16,3 \pm 1,7$, що в 2,3 раза було більше, ніж в контрольних вимірюваннях ($P < 0,01$, рис. 4.1).

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

Після 18-го введення конвульсанту число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, на 33 % було більше, ніж такий же показник в контролі ($p < 0,05$, табл. 4.7).

Подібне суміщення УС і БС через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу дорівнювало $10,6 \pm 1,1$ та $5,5 \pm 0,5$, що виявилось в 1,5 раза та в 2 раза, відповідно, більше порівняно з аналогічними контрольними показниками (в обох випадках $p < 0,05$).

В подальшому введення щурів після 18-ї ін'єкції ПКТ протисудомних препаратів - ВПК,ДФГ та ФБ (групи №3-6) - сприяло тому, що показник суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнявся з таким у кіндлінгових щурів на 7,6 %-11,9 % ($p > 0,05$). Величини досліджуваних показників, необхідних для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у кіндлінгових щурів після введенням їм ВПК,ДФГ та ФБ, розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення протисудомних препаратів на 6,6 %-17,0 % та 12,7 %-23,6 %, відповідно ($p > 0,05$).

У щурів, яким після 18-го введення конвульсанту ввели ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $26,1 \pm 2,5$, що виявилось на 20,4 % менше, ніж в кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу та через 7

діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи дорівнювала $8,1 \pm 1,1$ та $4,0 \pm 0,4$, що було співставно з такими ж даними у кіндлінгових щурів (в обох випадках $p > 0,05$).

Таблиця 4.7.

Вплив вортиоксетину 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
1. Контроль, n=6	$24,6 \pm 2,4$	$7,1 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,4$
2. Кіндлінг, n=6	$32,8 \pm 3,1^*$	$10,6 \pm 1,1^*$	$5,5 \pm 0,5^*$
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	$28,9 \pm 2,9$	$8,8 \pm 1,0$	$4,2 \pm 0,4$
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	$30,3 \pm 3,0$	$9,9 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,5$
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	$29,4 \pm 2,9$	$9,3 \pm 1,0$	$4,5 \pm 0,5$
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	$26,1 \pm 2,5^\#$	$8,1 \pm 1,1$	$4,0 \pm 0,4$
7. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	$25,6 \pm 2,5^\#$	$7,6 \pm 1,0^\#$	$4,1 \pm 0,4$
8. Кіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	$27,3 \pm 2,6$	$7,9 \pm 1,0$	$4,2 \pm 0,4$
9. Кіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	$27,1 \pm 2,7$	$8,7 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,4$

Примітки:

- * - $P < 0,05$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин;
- # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у кіндлінгових щурів (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Куллз критерій).

У щурів, яким за умов досліду сумісно вводили ВПК та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $25,6 \pm 2,5$, що виявилось на 22,0 % меншим, ніж в кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, дорівнювала $7,6 \pm 1,0$, що виявилось на 28,3 %

меншим при порівнянні з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи становила $4,1 \pm 0,4$, що було на 25,5 % менше, ніж у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$).

У щурів, яким після 18-ї ін'єкції ПКТ вводили ВТ сумісно з ДФГ та ФБ (групи №8 і №9), кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнявся з таким у кіндлінгових щурів на 16,8 %-17,4 % ($p > 0,05$). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 17,9 %-25,5 % та 23,6 %-25,5 %, відповідно ($p > 0,05$).

Після 24-го введення ПКТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось в 1,5 раза більшим, ніж такий же показник в контролі ($p < 0,01$, табл. 4.8). У кіндлінгових щурів число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, в 2,3 раза перевищувало відповідний контрольний показник ($p < 0,01$). Показник суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи дорівнював $6,4 \pm 0,6$, що в 2,3 раза перевищувало відповідний контрольний показник ($p < 0,01$).

У кіндлінгових щурів, яким ввели ВПК, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $29,7 \pm 2,8$, що виявилось на 19,2 % менше, ніж в кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Число суміщень УС і БС, необхідних у щурів цієї групи для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, становило $10,6 \pm 1,1$, що було на 25,9 % меншим при порівнянні з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Показник суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи дорівнював $5,5 \pm 0,5$, що відрізнялося від аналогічного показника у кіндлінгових щурів на 14,0 % ($p > 0,05$).

Вплив вортиоксетину 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
1. Контроль, n=6	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Кіндлінг, n=6	36,9±3,3**	14,3±1,5**	6,4±0,6**
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	29,7±2,8#	10,6±1,1#	5,5±0,5*
4. Кіндлінг +ДФГ, n=6	33,5±3,2*	12,4±1,1*	5,9±0,5**
5. Кіндлінг +ФБ, n=6	31,2±2,9*	11,3±1,1*	5,8±0,6*
6. Кіндлінг +ВТ, n=6	27,6±2,6#	8,3±0,8#	3,4±0,4#
7. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	26,6±2,6##	8,1±0,7#	3,2±0,4##
8. Кіндлінг +ДФГ+ВТ, n=6	31,6±3,1*	11,2±1,1*	4,8±0,5*
9. Кіндлінг +ФБ+ВТ, n=6	29,5±2,8#	10,4±1,0#	5,1±0,5

Примітки:

1. * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в контрольній групі тварин.

2. # – $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ.

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

У кіндлінгових щурів, яким вводили ДФГ та ФБ (групи №4 і №5), кількість суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнявся з таким у кіндлінгових щурів на 9,2 %-15,4 % ($p > 0,05$), але при цьому отримані показники суттєво перевищували аналогічні дані в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). Досліджувані показники, необхідні для виникнення

УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 13,3 %-21,0 % та 7,8 %-9,4 %, відповідно ($p>0,05$), але при цьому вказані показники залишалися суттєво більшими при порівнянні з такими даними у інтактних щурів ($p<0,05$).

У щурів зі сформованим кіндлінгом, яким ввели ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало ($27,6\pm 2,6$), що виявилось на 25,2 % меншим, ніж в кіндлінгових щурів ($p<0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи дорівнювала $8,3\pm 0,8$ та $3,4\pm 0,4$, що було менше при порівнянні з такими даними у кіндлінгових щурів (в обох випадках $p<0,05$).

У кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ВПК та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $26,6\pm 2,6$, що виявилось на 27,9 % меншим, ніж в кіндлінгових щурів ($p<0,01$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, дорівнювала $8,1\pm 0,7$, що виявилось на 43,4 % менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів ($p<0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи становила $3,2\pm 0,4$, що було вдвічі меншою, ніж у кіндлінгових щурів ($p<0,01$).

У кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ДФГ та ВТ (група №8), кількість суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнялася з таким у кіндлінгових щурів на 14,4 % ($p>0,05$), але при цьому залишалася суттєво більшою при порівнянні з аналогічним показником в контрольних спостереженнях ($p<0,05$). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів

на 21,6 % та 25,0 %, відповідно ($p > 0,05$), але при цьому вказані показники залишалися суттєво більшими, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$).

У кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ФБ та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $29,5 \pm 2,8$, що виявилось на 20,1 % меншим, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, дорівнювала $10,4 \pm 1,0$, що виявилось на 27,2 % меншою порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи становила $5,1 \pm 0,5$, що було на 20,3 % менше, ніж аналогічний показник у кіндлінгових щурів ($p > 0,05$).

У щурів в стадії посткіндлінгу число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 61,4 % більше, ніж такий показник в контролі ($p < 0,01$, табл. 4.9). У посткіндлінгових щурів число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, становило $16,3 \pm 1,7$, що в 2,3 раза перевищує відповідний показник в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). Показник суміщень УС і БС у щурів цієї групи, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, дорівнював $8,2 \pm 0,7$, що в 2,9 раза перевищувало відповідний контрольний показник ($p < 0,01$).

У щурів в стадії посткіндлінгу, яким ввели ВПК, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $30,1 \pm 3,1$, що виявилось на 24,2 % меншим, ніж у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Число суміщень УС і БС, необхідних у щурів цієї групи для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, становило $10,9 \pm 1,1$, що було на 33,1 % меншим при порівнянні з таким показником у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$). Показник суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи

дорівнював $5,3 \pm 0,5$, що відрізнялося від аналогічного показника у кіндлінгових щурів на 35,4 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.9.

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

Дослідні групи, застосовані сполуки,	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1. Контроль, n=6	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Посткіндлінг, n=6	39,7±3,6**	16,3±1,7*	8,2±0,7**
3. Посткіндлінг + ВПК, n=6	30,1±3,1#	10,9±1,1#	5,3±0,5#
4. Посткіндлінг +ДФГ, n=6	33,7±3,2*	12,1±1,1*	5,6±0,6*
5. Посткіндлінг + ФБ, n=6	32,4±3,2*	11,6±1,2*	5,8±0,6*
6. Посткіндлінг + ВТ, n=6	26,8±2,7##	7,8±0,8##	3,2±0,5##
7. Посткіндлінг+ВПК+ВТ, n=6	26,1±2,6##	7,9±0,9#	3,7±0,4##
8. Посткіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	31,2±3,1	11,1±1,1	5,5±0,5*
9. Посткіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	30,6±3,1#	11,2±1,1	5,4±0,5

Примітки:

1. * - $P < 0,05$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в контрольній групі тварин.

2. ** - $P < 0,01$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин.

3. # – $p < 0,05$ - – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ.

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

У посткіндлінгових щурів, яким вводили ДФГ та ФБ (групи №4 і №5), кількість суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнявся з таким у кіндлінгових щурів на 15,1 %-18,4 % ($p>0,05$), але при цьому отримані показники суттєво перевищували аналогічні дані в контрольних спостереженнях ($p<0,05$). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 25,8 %-28,8 % та 29,3 %-31,7 %, відповідно ($p>0,05$), але при цьому вказані показники також залишалися суттєво більшими при порівнянні з такими даними у інтактних щурів ($p<0,05$).

У щурів з посткіндлінгом, яким ввели ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $26,8\pm 2,7$, що виявилось на 32,5 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів ($p<0,01$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи дорівнювала $7,8\pm 0,8$ та $3,2\pm 0,5$, що було значно менше відповідно таких даних у посткіндлінгових щурів (в обох випадках $p<0,01$).

У щурів в стадії посткіндлінга, яким сумісно ввели ВПК та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $26,1\pm 2,6$, що виявилось на 34,3 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів без введення фармакологічних сполук ($p<0,01$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, дорівнювала $7,9\pm 0,9$, що виявилось в 2,1 раза менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів ($p<0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи становила $3,7\pm 0,4$, що було в 2,2 раза менше, ніж у посткіндлінгових щурів ($p<0,01$).

У посткіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ДФГ та ВТ, кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнялася з таким у

щурів в стадії посткіндлінгу на 21,4 % ($p>0,05$). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 31,9 % та 32,9 %, відповідно ($p>0,05$).

У посткіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ФБ та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, дорівнювало $30,6\pm 3,1$, що виявилось на 22,9 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів ($p<0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, дорівнювала $11,2\pm 1,1$, що виявилось на 31,3 % менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів ($p>0,05$). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи становила $5,4\pm 0,5$, що було на 34,1 % менше, ніж аналогічний показник у кіндлінгових щурів ($p>0,05$).

Таким чином, чітко видно, що під впливом окремого та сумісного введення ВТ та ВПК досягається ефект нормалізації процесу навчання, а також вираженості короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів на стадії посткіндлінгу. Також простежується тенденція підвищення ноотропної активності в разі сумісного введення ВТ та ВПК, але статистичної вірогідності ці показники не набувають.

Відносні величини інтегрального показника «збереження», який дозволяє оцінити вплив сполуки на збереження навику (енграми), подані на рис. 4.2. Величина «збереження» під впливом введення ВТ та сумісного введення ВТ і ВПК була істотно більшою, ніж в контролі, у кіндлінгових щурів та в стадії посткіндлінга ($p<0,05$).

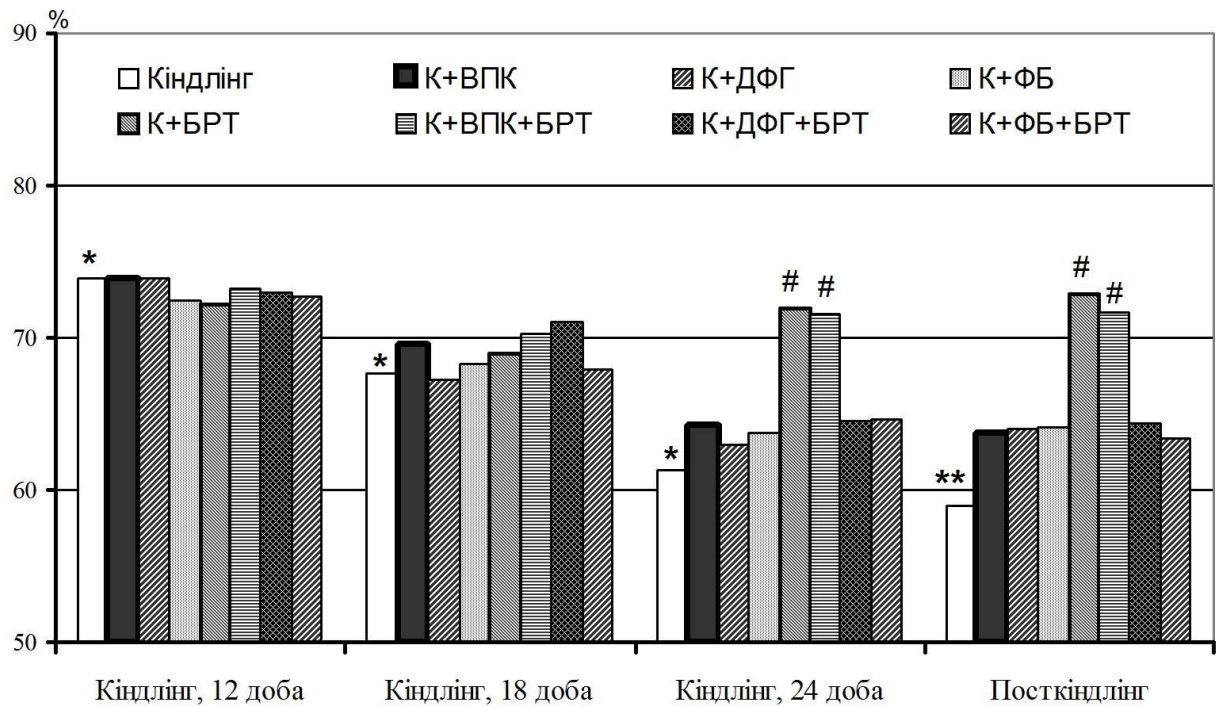


Рис. 4.2. Вплив вортиоксетину на тлі введення протисудомних препаратів на показник «збереження» у щурів в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів.

2. ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних щурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

4.4. Дослідження змін емоційної поведінки в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортиоксетину з протисудомними препаратами

Завданням цієї частини дисертаційної роботи стало дослідження змін емоційної поведінки в щурів в динаміці кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності під впливом сумісного застосування вортиоксетину з протисудомними препаратами. На 18-й добі досліду середня вираженість емоційної поведінки у кіндлінгових щурів після сумісного введення ВПК з ВТ (група 7) та НАЛ (група 12) була суттєво меншою при порівнянні з відповідним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$; рис. 4.3).

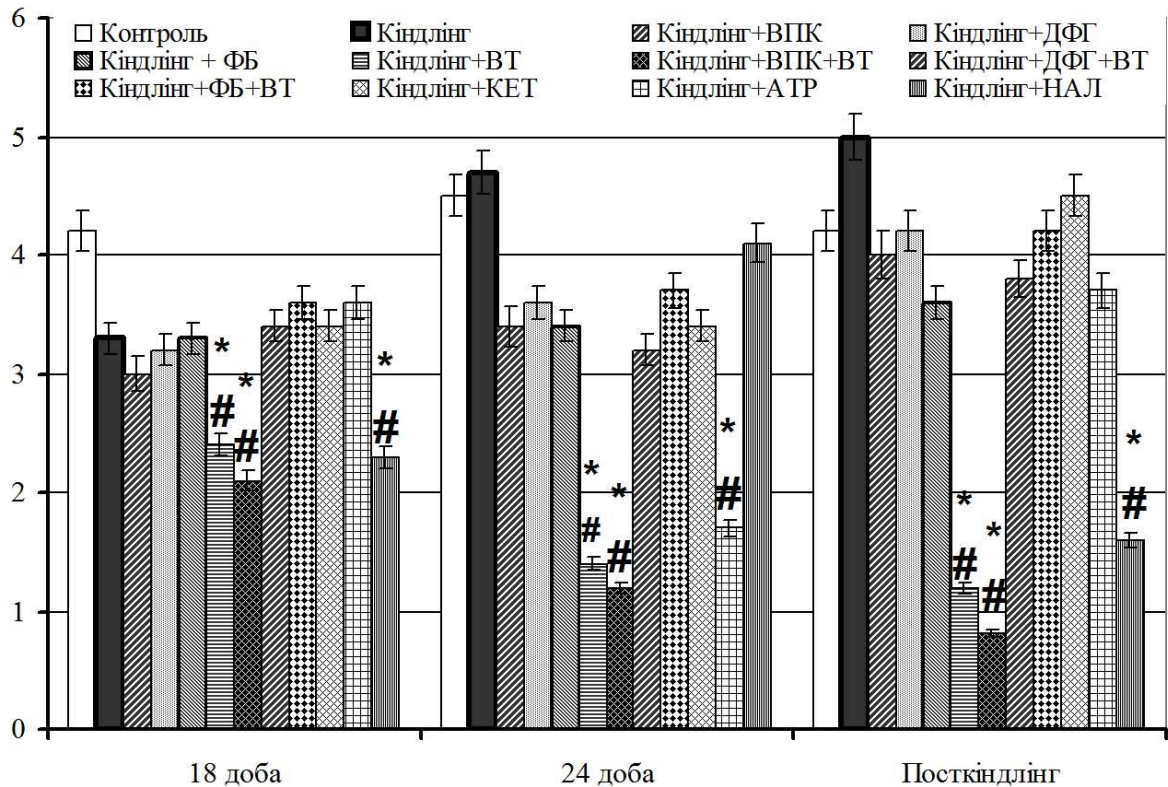


Рис. 4.3. Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість емоційної поведінки у кіндлінгових щурів

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин.

2. # - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у кіндлінгових тварин (в усіх обчисленнях застосовували АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

Величина досліджуваного показника у кіндлінгових щурів на 24-й добі дослідження була в межах від 2,8-3,9 раза більшою при порівнянні з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили VT (група 6), сумісно вводили ВПК з VT (група 7) та ATP (група 11; в усіх випадках $p < 0,05$).

В стадії посткіндлінгу середня вираженість емоційної поведінки з числа всіх досліджуваних експериментальних груп була значно меншою у щурів, яким вводили VT (група 6; в 4,2 раза), сумісно вводили ВПК з VT (група 7; в 6,25 раза) та ATP (група 11; в 3,1 раза) при порівнянні з таким показником у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці формування ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення окремих типів поведінки, які ми віднесли до так званих несудомних різновидів поведінки. Обрані нами для дослідження з цією метою позно-тонічна, емоційна, а також плавальна форми поведінки повністю відповідають сформульованій концепції дослідження, оскільки вказані поведінкові порушення характерні для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу [3, 8, 20].

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

Отже, на стадіях розвиненого та сформованого кіндлінгу, а також на стадії підвищеної судомної готовності – посткіндлінгу – щури демонструють порушення позно-тонічної поведінки з превалюванням в її структурі опіюйдних механізмів, активацію емоційної поведінки та порушення плавальної поведінки, які сукупно демонструють внутрушньостріарну дисфункцію, погіршення релейної функції струатуму та погіршення здатності мозку перемикатися до активно-адаптивних поведінкових актів.

Отриманий масив фактичних результатів свідчить про вдалу фармакологічну корекцію тестованих форм поведінки в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. Меншу ефективність корекції тестованих форм несудомної поведінки було виявлено в разі застосування вортіоксетину. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних різновидів поведінки ми відзначили після введення ВПК.

Висновки за розділом 4

1. У щурів в динаміці формування пікротоксин-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення позно-тонічної, емоційної та плавальної типів поведінки, які є проявом несудомних різновидів поведінки.

2. У щурів в динаміці відтворення ПКТ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу відзначається прогресивне формування когнітивних розладів. Мнестичні дисфункції у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді погіршення процесу навчання, а також вираженого 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. Виражені мнестичні дисфункції ми розглядаємо в якості когнітивного компоненту депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу.
4. На стадіях розвиненого та сформованого кіндлінгу, а також на стадії посткіндлінгу щури демонструють порушення позно-тонічної поведінки з превалюванням в її структурі опіоїдних механізмів, активацію емоційної поведінки та порушення плавальної поведінки, які сукупно демонструють внутрушньостріарну дисфункцію, погіршення релейної функції струатуму та погіршення здатності мозку перемикатися до активно-адаптивних поведінкових актів.
5. Сумісне застосування вальпроєвої кислоти з вортіоксетином спричиняє успішну корекцію тестованих форм поведінки. Меншу ефективність виявлено в разі застосування вортіоксетину. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних різновидів поведінки відзначено після введення вальпроєвої кислоти.
6. Доведено опіатергічний механізм формування порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу, а також його холінергічний механізм при сформованому кіндлінзі. Ці дані свідчать про балансуєчі системно-антисистемні взаємовідношення, дисбаланс в яких протягом розвитку пікротоксин-спричиненої форми хронічного судомного синдрому дозволяє сформувати несудомні форми поведінки тварин в інтеріктальний період часу.

7. Доведено відновлення мнестичних порушень, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту вортіоксетину. Співставні з вортіоксетином мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота.

8. 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.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Остапенко І.О. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 38-51.
2. Ostapenko I.O. Impact of vortioxetine with antiepileptic drugs combined administration on non-convulsive behaviour in kindled rats. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13 (3): 432-441.
3. Остапенко І.О. Депресія як коморбідний стан при клінічній маніфестації симптоматичної епілепсії. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 260-262.
4. Остапенко І.О. Фармакологічна корекція депресивних поведінкових проявів у вигляді мнестичних порушень у щурів з хронічними

судомами. XXI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 23-24 червня 2022: 130-131.

5. Остапенко І.О., Вастьянов М.Р. Сумісне введення вальпроєвої кислоти та антидепресанту покращує мнестичні процеси за умов хронічного судомного синдрому. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини для здобувачів освіти другого (магістерського) рівня : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю з дня народження Л. В. Прокопової. Одеса, 27–28 квітня 2023. Одеса : ОНМедУ, 2023: 29.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВОРТІОКСЕТИНУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ СУДОМНИМ СИНДРОМОМ

Серед симптоматичних епілепсій у дорослих, найпоширенішими є - посттравматична та постінсультна форми. Треба відмітити, що ПТЕ притаманна для молодих працездатних дорослих, на відміну від епілепсії після перенесеного мозкового інсульту переважно в похилому віці.

ПТЕ є хронічним захворюванням, що розвивається після ЧМТ і характеризується повторними неспровокованими нападами, порушенням рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів.

В структурі епілепсій на ПТЕ підпадає 5-7 %, а з усіх вперше зареєстрованих - 10 %. У осіб 15-30 років ПТЕ зустрічається частіше (20 % від усіх симптоматичних форм Е), причому, в залежності від тяжкості ЧМТ ці показники становлять від 1,9 до 37 %. За аналогічними даними - в США поширеність ПТЕ коливається від 2 до 50 %.

5.1. Загальна характеристика досліджуваного контингенту хворих

Обстежено 44 хворих, у яких діагностовано ПТЕ (32 - основна група, 12 - контроль). Середній вік склав $(32,3 \pm 6,1)$ року. Середній термін формування ПТЕ сягав $(10,3 \pm 4,2)$ року, а частота нападів – $2,4 \pm 0,9$ у місяць. Фокальні напади переважали (61,4 %).

Обстежено 44 пацієнта з ПТЕ. Використовувані діагностичні критерії, які запропоновані Гриненко О.Г та ін. (див. розділ 2). Застосовували дані анамнезу, амбулаторних або стаціонарних документів, опитування пацієнтів, супроводжуючих осіб для встановлення факту ЧМТ та пов'язаного з нею нападу; враховували наявність моніторингу ЕЕГ що може підтвердити

епілептичний характер нападу; наявність КТ, МРТ, які підтверджують факт перенесеної ЧМТ, з'ясовували фактори які призвели до нападу для можливого уточнення не травматичної етіології. Діагноз ПТЕ встановлювався при підтвердженні повторних (не менше двох) неспровокованих нападів після перенесеної ЧМТ.

Більшість обстежених були чоловіки (32, 72,7 %), а також 10 жінок – (27,3 %). Всі пацієнти перебували в працездатному віці, середні значення якого склали (32,3±6,1) років. При цьому, 84,1 % - особи від 20 до 40 років.

За ступенем тяжкості перенесеної ЧМТ згідно анамнестичних даних розподіл пацієнтів був наступним: середньої тяжкості – 31 (70,4 %), ЛЗЧМТ - 6 (13,6 %), важка ЧМТ - 7 (15,9 %).

Час формування ПТЕ, тобто проміжок часу між отриманою ЧМТ та повторним нападом (за виключенням негайних судом в перш 7 діб після ЧМТ) в середньому був (10,3±4,2) міс.

Кількість нападів у пацієнтів на момент початку дослідження коливалася в межах: від 1 на тиждень до 1-3 в 3 місяця. Більш тривалі часові інтервали не включалися в обстеження. Максимальна кількість припадала на інтервал від одного до трьох місяців. Середня частота нападів у всього обстеженого контингенту склала 2,4±0,9 у місяць.

За клінічними проявами превалювали фокальні напади, які реєструвалися у 28 пацієнтів (63,6 %, $p<0,05$).

Білатеральні тоніко-клонічні напади спостерігалися у 16 пацієнтів (36,4 %). З них з фокальним початком - 11 (75,0 %, $p<0,05$).

Таким чином наявність фокального компонента нападів в клінічних спостереженнях склало – 40 пацієнтів 90,9 %, ($p<0,05$).

5.2. Нейровізуалізація структурних змін головного мозку

Наявність структурних змін головного мозку в наслідок ЧМТ зафіксовано в анамнестичних даних – КТ або МРТ в період гострого періоду

ЧМТ. У всіх обстежених структурні зміни зберігалися у віддаленому періоді при проведенні переважно МРТ. В обох випадках вони корелювали зі ступенем тяжкості патологічного процесу.

Анамнестичні показники томограм мозку вказують на: посттравматичні кісткові дефекти черепу у 21 пацієнта (47,7 %), рубцево-атрофічні пошкодження у 24 (54,5 %), посттравматичні кісти у 18 (40,9 %), розширення субарахноїдальних просторів у 33 (75,0 %), шлуночкової системи у 18 (40,9 %) зовнішня гідроцефалія у 26 (59,1 %), внутрішня гідроцефалія у 21 (47,7 %), підвищена або знижена щільність мозкової речовини глибинної та іншої локалізації у 27 (61,4 %), гематоми у 16 (34,1 %).

На рис. 5.1 вказані основні репрезентативні показники нейровізуалізації у обстеженого контингенту пацієнтів.

5.3. Біоелектрогенез мозку

Електроенцефалографія - провідний метод діагностики нападів при ПТЕ. Відомо, що відразу після ЧМТ може спостерігатися епілептиформна активність. Можливо підвищення частоти альфа-ритму на декілька Гц з подальшою нормалізацією через 3-10 місяців.

У деяких випадках може зберігатися загальне зниження активності та порушення альфа-ритму. Можливе підвищення бета-активності поряд з нерегулярним альфа-ритмом, а також низькоамплітудна дельта-активність дифузного характеру.

Патологічна активність мозку на протязі перших двох тижнів після ЧМТ підвищує ризик виникнення ПТЕ. В наших дослідженнях, в гострому періоді ЧМТ (за анамнезом) діагностична ЕЕГ практично не проводилася. Характерна невідповідність між ознаками зниження порога судомної активності та відсутністю клінічних проявів епіактивності активності, ускладнює діагностику.

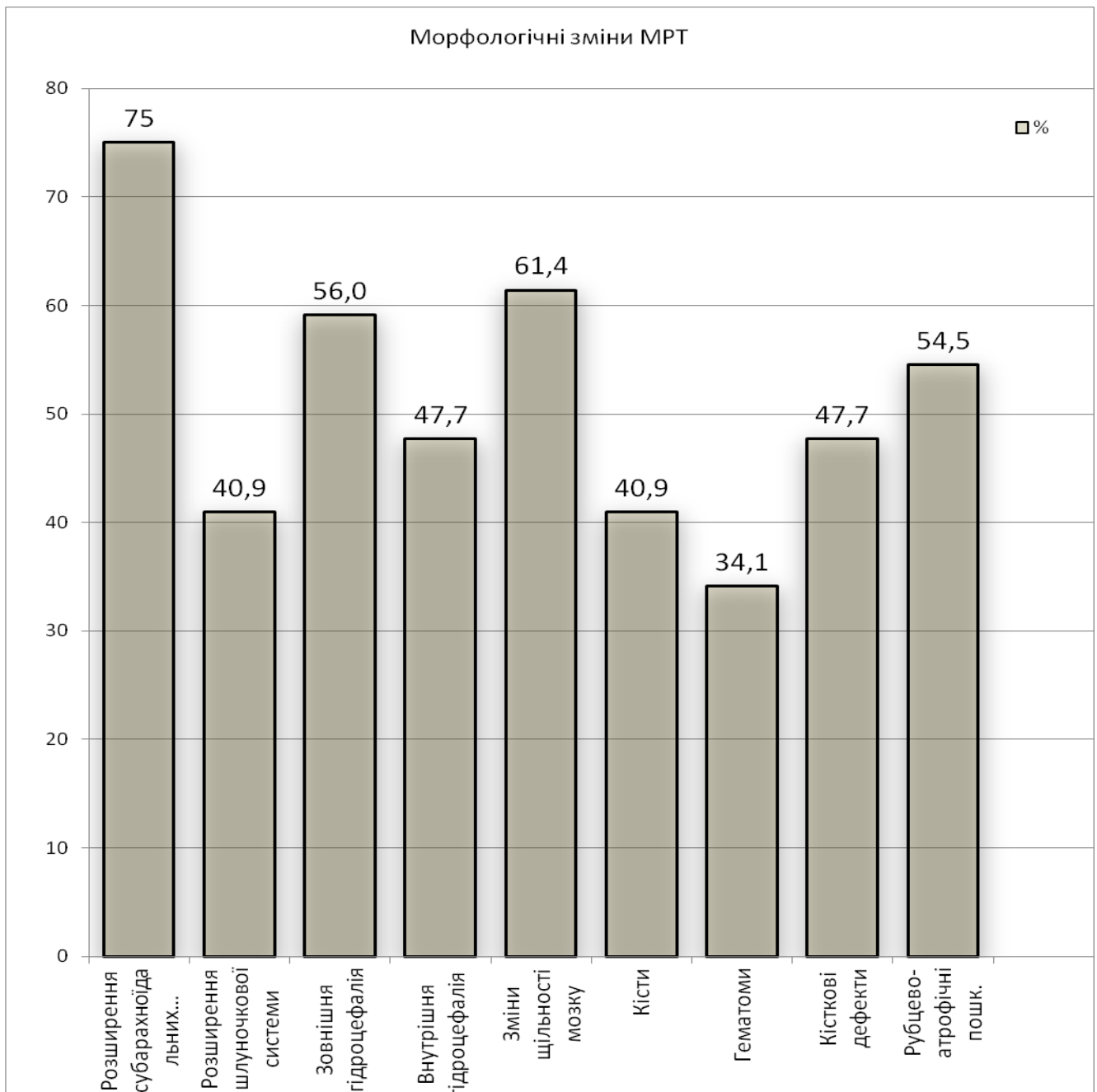


Рис. 5.1. Відносне співвідношення основних репрезентативних показників МРТ при ПТЕ

Таким чином, постановка діагнозу ПТЕ не є правомірною, коли є ЕЕГ зміни у вигляді вогнища епіактивності та факту ЧМТ, а напади відсутні. У таких випадках необхідна комплексна діагностика з допомогою МРТ та інших сучасних методів нейровізуалізації.

В наших дослідженнях, у міжіктальний період у 8 (18,2 %) випадках на електроенцефалограмі патологічної активності мозку не зареєстровано.

У половині спостережень зареєстровані ознаки неспецифічного характеру (22 - 50,0 %) у вигляді дезорганізацією основних ритмів, частоти, модуляції і форми хвиль з тенденцією до гіперсинхронізації.

В 31 (70,4 %) спостереженні був знижений індекс α -ритму, превалювала низькоамплітудна поліформна активність та збільшувався високочастотний індекс.

В структурі білатеральних тоніко-клонічних нападів у 12 (75,0 %) пацієнтів були притаманні дифузні зміни різного ступеня вираженості. Повільнохвильова активність - у 7 (43,7 %), з загостреними хвилями - 5 (31,2 %). В той же час при додатковій фокальній епілептиформній активності індекс альфа-ритму був низьким або середнім.

Вогнищева епіактивність зареєстрована у 16 (57,1 % від усіх пацієнтів з фокальними нападами). У 5 пацієнтів (17,8 %) такого роду "фокус" визначено в лобових ділянках. У 12 (42,9 %) - в скроневих. Виявлялися комплекси «гостра-повільна хвиля», «пік-хвиля», регіональні гострі хвилі та їх уповільнення. В 7 випадках відзначалися загально мозкові зміни біоелектрогенезу з наявністю фокальної активності та низьким індексом альфа-ритму. Наявність епілептиформної активності корелювала з більшою частотою нападів.

За даними нейровізуалізації морфологічні пошкодження мозку та їх комбінації, клініки пароксизмів а також наявності та типу короткочасних фокальних нападів, отримані дані можуть вказувати на виявлення структурно-електрофункціональних корелятивів.

Важливим уточнюючим моментом локалізації вогнища була клінічна маніфестація у вигляді короткочасних фокальних нападів. У випадках скроневої локалізації вони обов'язково були присутні у вигляді вегето-вісцеральних або рідше кардіоваскулярних проявів.

Таким чином отримана інформація враховує пошкодження мозку різного ступеня тяжкості, локалізації, періодів клінічного перебігу ЧМТ, дозволяє діагностувати і вивчати її наслідки в т. ч. для ПТЕ.

5.4. Стан біоелектрогенезу мозку після лікування

В процесі лікування ознаки патологічної біоелектричної активності на електроенцефалограмі у міжіктальний період були відсутні у 14 (31,8 %) випадків при їх наявності до початку дослідження.

В основній групі - 12 (37,5 %), у контролі - 2 (14,3 %). В сумі з особами у яких змін на ЕЕГ не було виявлено ні на початку дослідження, ні у процесі лікування їх кількість склала - 22 (50,0 %) пацієнта.

По групах цей розподіл був наступним: основна - 18 (56,2 %), контроль - 4 (28,6 %).

Таким чином монотерапія базовим ПЕП - ВПК, відповідно до дизайну дослідження вирогідно впливає на біоелектрогенез мозку.

Відбувалося поліпшення його стану в бік нормалізації у 10 (22,7 %) обстежених. Причому в основній групі цей показник склав - 28,1 %, ($p < 0,05$) проти контролю – 7,1 % ($p > 0,05$). Тобто, в основній групі в 4 рази вище ($p < 0,05$) ніж в контролі.

Порушення біоелектрогенезу мозку проявлялися незначною асиметрією індексу альфа-ритму, дифузним порушенням зональності, рідкісним підвищенням патологічних ритмів, депресією амплітуди альфа-ритму до 15-20 мкВ при збереженні нормального індексу або його підвищення до 100 мкВ, спотворення альфа-ритму дифузійної високочастотної низькоамплітудної (до 3-5 мкВ) активності при нормальній реактивній ЕЕГ. Відбувалася часткова редукція альфа-ритму та зниження його індексу до 40-50 % з заміщенням його поліморфною повільною активністю або плоскою ЕЕГ, наявність дизритмії помірної амплітуди.

Наприкінці обстеження виявлено поліпшення стану біоелектрогенезу в ЦНС з нормалізацією патологічної активності ($p < 0,05$), особливо у основній групі.

5.5. Епілептичні напади після терапії

Розподіл типів нападів по групах пацієнтів з ПТЕ також пропорційно був відповідним у підгрупах (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Розподіл типів нападів по групах пацієнтів з ПТЕ

Типи пароксизмів	Групи	
	Основна (n=32)	Контроль (n=14)
Фокальні	20 (62,5 %)	8 (57,1 %)
без втрати усвідомлення	14	6
з втратою усвідомлення	6	2
Білатеральні тоніко клонічні	10 (31,2 %)	6 (42,6 %)
з фокальним початком	8 (80,0 %)	3 (50,0 %)

Після терапії в основній групі, де було запропоновано лікування ВПК, а також альтеруюча терапія, напади були відсутні за періодом спостережень - 24 тижні у 26 пацієнтів що склало 59,1 % обстеженого контингенту пацієнтів. В основній групі цей показник склав: 21 пацієнт (65,6 %), в контролі - 5 пацієнтів (35,7 %).

Відносний розподіл кількості пацієнтів, в яких спостерігалось припинення нападів за типами в основній так і контрольній групах, скоротився - фокальних на: 71,4 % та 25,0 % відповідно; білатеральних тоніко-клонічних на: 60,0 % та 50,0 % відповідно (рис. 5.2).

Таким чином, в основній групі отримано вірогідні зниження кількості пацієнтів без нападів, як білатеральних тоніко-клонічних так і фокальних.

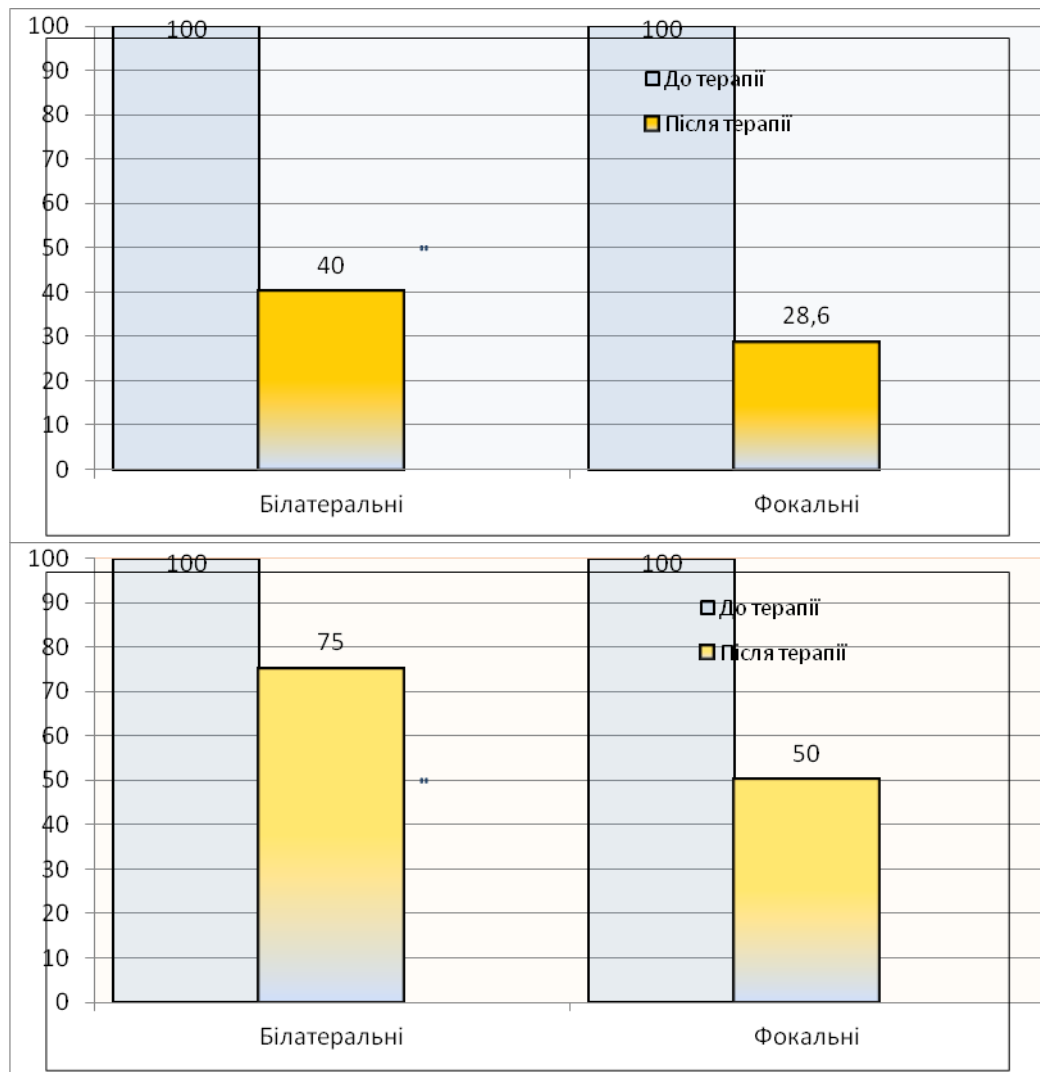


Рис. 5.2 Відносний розподіл білатеральних і фокальних нападів при ПТЕ в основній (зверху) і контрольній (знизу) підгрупах до і в процесі терапії, які збереглися до кінця обстеження

У контрольній групі також зареєстровані вірогідні аналогічні закономірності, однак ці показники були менш вираженими.

Частота виникнення нападів після терапії в осіб у яких вони збереглися в процесі лікування, стала рідшою до 1 у 3 місяці (33,3 %), або до 1 разу на місяць (66,7 %).

Середня кількість нападів у всіх обстежених пацієнтів склала $1,4 \pm 0,5$ в місяць проти $2,4 \pm 0,9$ в місяць до лікування. В основній групі – $1,19 \pm 0,20$; в контролі – $1,53 \pm 0,61$.

5.6. Вивчення стану короткочасної та довготривалої пам'яті (до лікування)

ЧМТ є одним із провідних пошкоджень мозку, що призводять до когнітивного дефіциту, особливо це пов'язане з тяжкою травмою. Також інтелектуально-мнестичні функції страждають у наслідок ПТЕ, де окрім структурного пошкодження, викликаного ЧМТ, додаються зміни функціонування ЦНС, які супроводжують та формують епілептогенез. Крім цього довготривале застосування ПЕП не сприяє покращенню когнітивної сфери (токсичність, тормозний характер дії на ЦНС та ін.).

Більшість пацієнтів з ПТЕ скаржилися на зниження пам'яті, уваги, мислення – 38 (86,4 %).

Виявлено посилення недостатності інтелектуальних операцій, серед яких провідне місце займало зниження рівня узагальнення. Відзначалися різні дисмнестичні розлади. Продуктивність довільного заучування вербального матеріалу була значно знижена в порівнянні з нормативними даними.

Зареєстровано достовірне зниження обсягу довгострокового відтворення, що говорить про порушення довготривалої вербальної пам'яті. Крива заучування слів має «платоподібний тип», що особливо характерно для хворих із структурними ушкодженнями мозку при травматичному та ішемічному пошкодженні мозку.

Стан короткочасної і довготривалої пам'яті вивчали за допомогою тесту на запам'ятовування 10 слів. Згідно з отриманими даними у всіх обстежених хворих мала місце тенденція збільшення відтворення кількості слів у всіх пред'явленнях слів через кожні 5 хв.

У осіб з ЛЗЧМТ середні значення тесту на всіх етапах пред'явлення слів були достовірно вищими, ніж в групах з більш важкою травмою, при цьому відзначалося порушення селективності, звуження обсягів безпосереднього і відстроченого відтворення.

Обсяг максимального відтворення слів у всіх групах був після третього пред'явлення вербального матеріалу, однак він був нижчим за норму на 2-3 слова ($p < 0,05$; рис. 5.3). Аналогічні показники були при відновленні слів в довготривалому періоді ($p < 0,05$).

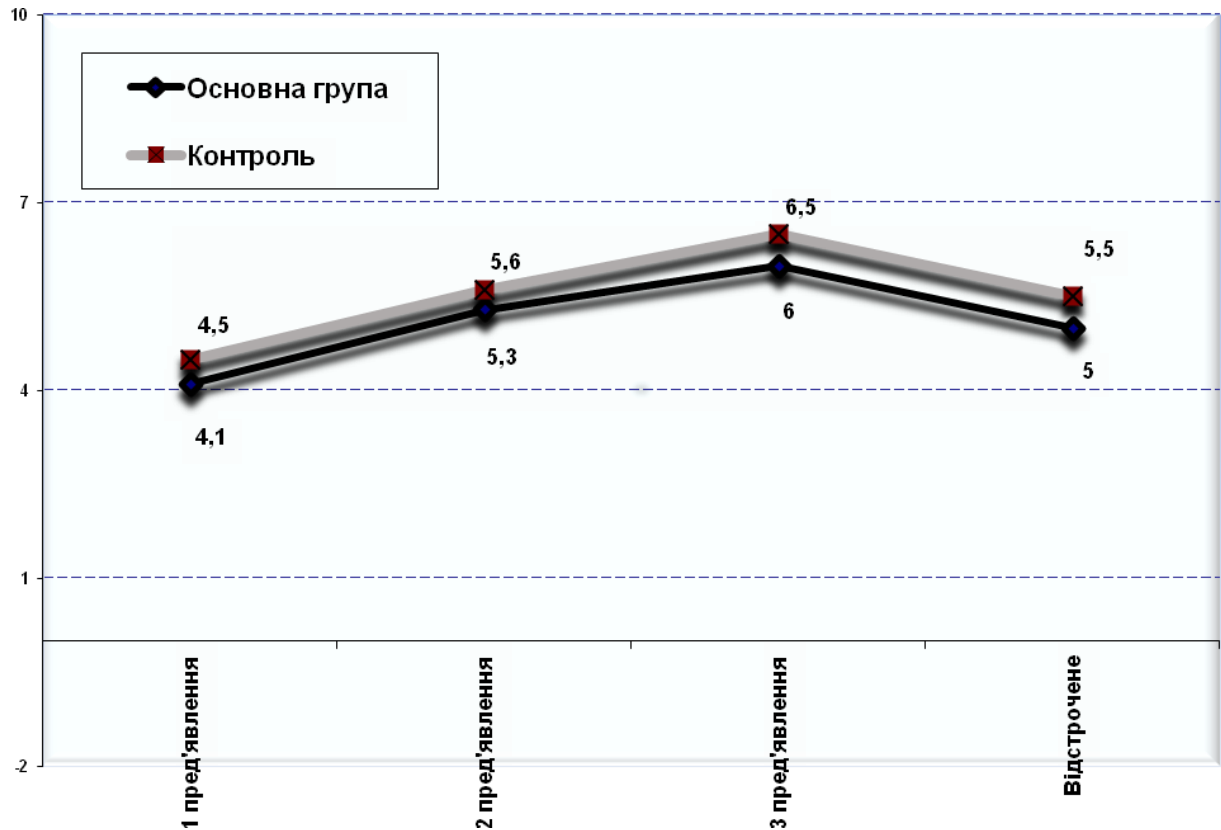


Рис. 5.3. Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів в трьох (короткострокова) і в відстрочених (довготривала пам'ять) пред'явленнях пацієнтів до лікування

5.7. Психометричне дослідження короткочасної і довготривалої пам'яті після лікування

Згідно з тестом на запам'ятовування 10 слів у основній групі в процесі терапії показано наростання кількості відповідей на представлені слова в усіх пред'явленнях. При цьому середні значення отриманих даних на всіх етапах

пред'явлення слів були вірогідно вищими, ніж на початку дослідження (рис. 5.4).

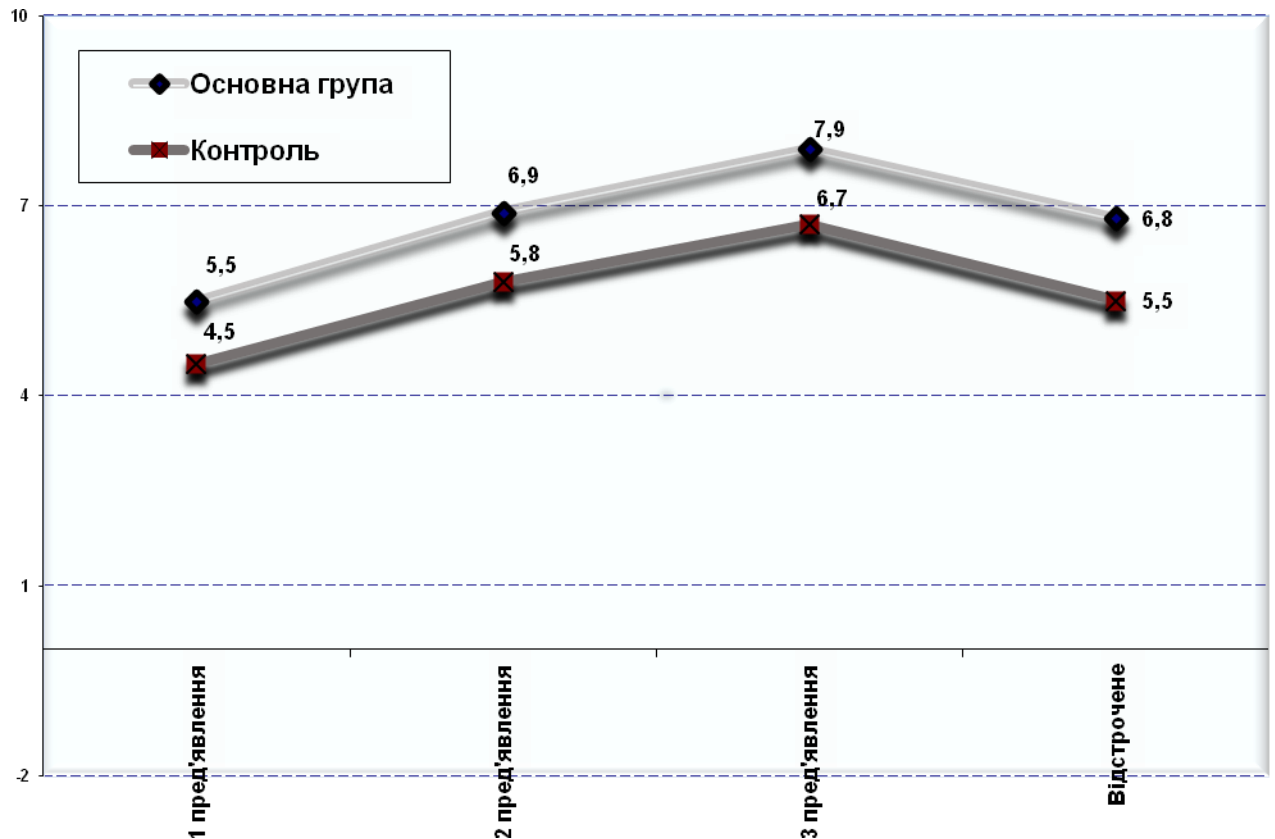


Рис. 5.4. Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів в трьох (короткострокова) і в відстрочених (довготривала пам'ять) пред'явленнях пацієнтів після лікування

При цьому їх максимум досягався в основних підгрупах в момент третього пред'явлення ($7,9 \pm 1,3$) слів, що було суттєво вище ($p < 0,05$), ніж на початку дослідницької роботи, - ($6,5 \pm 1,0$) слів. Аналогічно змінювалися показники довготривалої пам'яті - ($5,0 \pm 1,9$) слів проти ($6,8 \pm 1,0$) слів, які в середньому перевищували середні вихідні показники на 26,5 % ($p < 0,05$).

В контролі намічена недостовірною тенденція до поліпшення отриманих даних короткочасної пам'яті, при цьому, довготривала пам'ять на відстрочене пред'явлення 10 слів залишилася на колишньому рівні.

Таким чином, отримані дані вказують на поліпшення стану короткочасної і довготривалої пам'яті, стійкості уваги в процесі комплексного використання в нормалізації когнітивних функцій у пацієнтів з ПТЕ.

Отримані нами дані вказують на поліпшення стану короткочасної і довготривалої пам'яті, стійкості уваги в основній підгрупі у процесі комплексного застосування ВПК і вортіоксетину та засобів з антиоксидантною властивістю, що позначається на відтворенні когнітивних функцій у пацієнтів з ПТЕ.

5.8. Дослідження депресивного синдрому у хворих на посттравматичну епілепсію

Відомо, що депресивні розлади знижують якість життя при ПТЕ. Вони можуть бути проблемою для можливості соціальної адаптації, зрив якої, в свою чергу, сприяє розвитку депресії (в тому числі первинної).

Депресивні симптоми, за показниками HADS, зареєстровані у 23 пацієнтів (52,3 %) в обох групах.

Таким чином, можна припустити, що структурні пошкодження мозку внаслідок ЧМТ впливають на розвиток або підтримку депресивних симптомів.

Відносно тривожних симптомів також зафіксоване поширення серед обстеженого контингенту осіб з ПТЕ, однак їх кількість була значно нижча – 11 (25,0 %), при цьому, в ряді випадків вони були реакцією або відповіддю на інші супроводжуючі ПТЕ симптоми.

5.9. Стан психоемоційних розладів в процесі лікування посттравматичної епілепсії

В процесі терапії пацієнтів основної та контрольної груп, кількість випадків депресивних розладів за даними HADS зменшилася з 52,3 % до 27,3 %, тобто в 1,9 раза ($p < 0,05$). В основній групі цей відсоток зменшення такого

роду емоційних розладів сягав 52,9 % ($p < 0,05$) від усіх осіб, що скаржилися на депресивні симптоми, у контрольній групі він склав – 33,3 %.

Таким чином, можна стверджувати, що ВПК є адекватним протисудомним препаратом, спроможним благодійно впливати на стан емоційної сфери пацієнтів, яка є коморбідною для ПТЕ, а додаткове застосування адитивних ліків (вортіоксетин), які впливають на емоційний стан, значно ($p < 0,05$) підвищує антидепресивний ефект.

Тривожні симптоми в процесі лікування також редуцивалися в 2 рази, причому це відбувалося тільки в основній групі

Таким чином, запропонований підхід в лікуванні сприятливо впливає на основні патогенетичні ланки розвитку ПТЕ. Альтеруюча дія запропонованих ліків на тлі ПЕП призводить до вірогідного зниження жалоб та суб'єктивних переживань, а також показників неврологічного, в т. ч. когнітивного дефіциту, психоемоційних нашарувань, які є коморбідними станами. При цьому можливим ефектом може бути зниження дозування ПЕП, їх побічної дії, запобігання поліпрагмазії, сприятливими впливами на клінічний перебіг ПТЕ зі зниженням кількості та виразності нападів з нормалізацією біоелектрогенезу мозку.

Висновки за розділом 5

Доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортіоксетину та вальпроєвої кислоти у хворих на посттравматичну епілепсію, що проявлялося переважно редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів.

Результати даного розділу опубліковані в роботі:

1. Ostapenko I.O. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(2): 360-369.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та з більш-менш стійкими психічними порушеннями [3, 7, 8, 20, 26, 27, 29-31, 39, 40, 103, 148, 149]. Захворюваність на епілепсію в різних країнах коливається від 49 до 100 випадків на 100000 населення [10, 150] та є декілька вищою в країнах Східної Європи та розвиваючихся країнах [3, 10, 22]. Частота захворюваності на хронічну епілепсію становить від 1 на 200 пацієнтів [3] до 4-10 на 1000 пацієнтів [33, 34]. Щорічно фіксується 50-70 випадків на 100 тис. населення [64].

І хоча мимовільні повторні судоми є характерною ознакою цього хронічного захворювання і можуть мати смертельні наслідки для хворих, найбільший негативний асоційований зв'язок епілепсії надають супутні захворювання, які суттєво погіршують якість життя та сприяють розвитку інвалідності [16, 71]. Клінічна симптоматика цього поліетиологічного захворювання характеризується різноманітням соматичних та фізичних порушень, нейробіологічних та нейропсихологічних, патопсихологічних та соціальних проявів [8, 20].

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 [32, 37, 41, 44, 48, 49, 53, 54, 56]. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [57, 61, 70, 73, 74, 76, 80, 85].

Велика частина тягаря супутньої патології пов'язана з психічними розладами [32, 41, 70, 76, 88, 91, 92]. Важливість цих проблем була

підкреслена Національним інститутом охорони здоров'я, фахівці якого дослідили супутні захворювання епілепсії та визначили коморбідні психіатричні захворювання пріоритетними напрямками обстеження хворих на епілепсію [71].

Доведено в цьому зв'язку те, що депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [70, 91, 97, 98, 101, 102]. В клінічних спостереженнях висвітлено, що депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання [108]. Показано, що поширеність депресії у хворих на епілепсію становить від 11,2 до 60,0 % [32, 76, 91], що суттєво вище, ніж у загальній популяції (2–4 %).

З суто фундаментальної точки зору епілепсія схематично являє собою певні термінові взаємозв'язки між іктальними (судомними) та інтеріктальними (несудомними) процесами, які детермінуються змінами активності епілептогенної патологічної системи та антиепілептичної системи, яка ініціює саногенетичні ефекти [3, 17, 20, 137]. Найчастіше дослідження вираженості іктальних та інтеріктальний процесів відбувається реєстрацією електричної активності нейронів, розташованих у ділянках з компрометацією гальмівної нейротрансмісії. Разом з реєстрацією електроенцефалографічних феноменів слід пам'ятати про поведінкові судомні кореляти епілепсії [3, 8, 18, 20]. Важливо, що в клініці розрізняють та в порівняльному аспекті досліджують судомні поведінкові прояви та несудомні поведінкові реакції пацієнтів, які розглядають в якості провісників якнайшвидшого судомного нападу [109, 113].

Наше початкове логічне припущення заключалося в тому, що зважаючи на часті коморбідні прояви депресивного типу поведінки при епілепсії, останні можна вважати в якості проявів несудомної поведінки саме протягом інтеріктальних інтервалів часу. Тому їх ретельне дослідження в поведінковому та терміновому аспектах, з'ясування їх

нейропатологічних та нейромедіаторних механізмів є принциповим моментом в діагностичному плані. При цьому важливо розуміти, що демонстрація поведінкових зрушень протягом безсудомного інтервалу часу саме детермінується активністю антиепілептичної системи, яка в свою чергу часто є результатом підсилення/пригнічення активності певних структур мозку [137]. І тут в міру демонстрації певного типу поведінки або її порушення протягом конкретного часу дедалі ближче реалізується судомний/іктальний механізм.

Фахівці впевнені, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення іктальних проявів та провокують розвиток епілепсії [67, 68, 123, 128, 144, 147, 154]. Це підтверджується підсиленням вираженості судом та їх частоти у хворих на епілепсію внаслідок перенесеного стресу, а також тим, що судомні реакції можуть бути мінімізовані проведенням психіатричним антистресовим лікуванням [34, 36, 47, 50, 135, 143, 145, 146]. Доведено, що депресія в анамнезі є чинником, який підвищує ризик епілептичних нападів у 3-7 разів [35, 52], ускладнює прогноз основного захворювання [49], а також спричиняє зростання частоти суїцидальних спроб [37, 41, 69, 82, 83, 106].

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 взаємодію протиепілептичних препаратів і антидепресантів. Відомо, що антидепресанти не знижують судомний поріг, якщо їх не приймати у дуже високих дозах [74]. Доведено також, що введення у терапевтичних дозах антидепресантів: хлоріміпраміну мапротиліну, амоксапіну та бупропіону пов'язано з виникненням судомних нападів [92]. Проте, експериментальними та клінічними даними доведено антиепілептичну ефективність селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [145].

Ми вважаємо доцільним проведення експериментальних дослідів та

клінічних спостережень, присвячених нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином (бринтелліксом) [126, 139] Для остаточного розуміння перспектив експериментальної картина мінімізації та/або усунення депресивних поведінкових проявів протягом інтеріктального періоду часу за умов хронічного епілептогенезу ми також вважаємо за доцільне провести низку досліджень щодо з'ясування ефективності комплексної корекції несудомної поведінки кіндлінгових тварин.

Мета роботи – дослідження патогенетичних механізмів депресивного синдрому в умовах хронічного судомного синдрому та розробка на цій підставі способу патогенетично обґрунтованої корекції депресивних елементів поведінки.

Несудомні порушення поведінки реєструються у більшості (понад 75 %) хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання [4, 14, 65, 66]. Проте, нейропатогенетичні механізми вказаних розладів поведінки залишаються недостатньо дослідженими в динаміці формування хронічного епілептогенезу, а питання стосовно патогенетично обумовленої корекції несудомних епілептиформних розладів поведінки не розглядається в аспекті комплексного лікування хронічного судомного синдрому. Такій постановці проблеми є певні пояснення, одне із яких – відсутність адекватних моделей епілептогенезу, які були би здатні дозволити з'ясування особливостей формування поведінкових розладів в динаміці формування та надмірного розповсюдження хронічної судомної активності. Іншим поясненням є поліморфність захворювання: за умов хронічної епілепсії, додатково до значної кількості епізодів порушення поведінки, пов'язаної з перебігом основного захворювання, показано розвиток численних ускладнень, ймовірність розвитку епілептичного статусу, мимовільних відстрочених судом, частий розвиток фармакорезистентних форм захворювання тощо [9, 152, 153].

І якщо в якості адекватної моделі епілептогенезу, яка надає можливість прослідкувати в динаміці формування епілептичної активності розлади поведінки та визначити дисбаланс активності епілептичної та антиепілептичної систем, з урахуванням даних, отриманих академіком Г.М. Крижановським та його учнями, застосовується модель фармакологічного кіндлінга [3], то всебічне дослідження другого аспекту, вказаного вище, є складнішим, зважаючи на взаємопідсилення судомних (іктальних) та несудомних (поведінкових) розладів при формуванні хронічної епілептичної активності. Останнє підтверджується тим, що часті та сильні епізоди перенесеного психологічного стресу є чинниками ризику виникнення судомних розладів та провокують розвиток епілепсії [128, 144, 154], що суттєво підсилює інтенсивність судом та їх частоту у хворих на епілепсію. За таких умов судомні реакції можуть бути мінімізовані проведенням психіатричним антистресовим лікуванням [34].

Дослідження особливостей позно-тонічної поведінки дозволяє комплексно оцінити мінімально існуючі поведінкові порушення та надати уявлення стосовно превалювання активності окремих нейромедіаторних систем [117]. З урахуванням цього нами було досліджено структуру позно-тонічного синдрому в динаміці кіндлінг-спричиненої судомної активності. Зважаючи на детермінацію хвостатим ядром формування судомної активності та розладів поведінки за умов фармакологічного кіндлінга, цікавим було також проведення досліджень вираженості позно-тонічної поведінки за умов зміни функціонального стану стріатуму шляхом внутрішньостріарного (в/стр) введення агоністів та антагоністів провідних нейромедіаторних систем стріапалідарної системи – холінергічної, дофамінергічної та ГАМК-ергічної систем.

Отже, завданням початкової частини дисертаційної роботи є дослідження динаміки вираженості позно-тонічної поведінки щурів за умов різних періодів формування пікротоксин-індукованого кіндлінга при модуляції функціональної активності хвостатих ядер. Інтервалами

дослідження поведінки тварин нами було обрано 18 добу дослідження, яка вважається стадією формування судомної активності, 24 добу дослідження – сформований кіндлінг, а також 14-тижневий термін після закінчення кіндлінгу (38 доба досліду) – стадія посткіндлінга.

Аналізуючи отримані дані, відзначимо, що в роботі досліджувалися ефекти модуляції функціонального стану стріатуму протягом трьох часових інтервалів хронічного ПКТ-спричиненого судомного синдрому. Додавши до цього складність аналізу даних, отриманих в разі активації, з одного боку, та гальмування активності, з іншого, холін-, дофамін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем стріатуму, ми відокремимо лише цікаві, на наш погляд, блоки фактичних даних, які потребують уваги.

По-перше, на момент формування кіндлінгу, тобто, на 18-у добу введення конвульсанту відзначається підсилення ГАМК-ергічної та пригнічення активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. Ці дані свідчать про просудомну активність стріатуму в динаміці формування пікротоксинового кіндлінга. Іншим моментом, який заслуговує на увагу, є залучення перелічених вище нейромедіаторних систем в реалізацію індукованих хронічною судомною активністю порушень позно-тонічної поведінки. Останнє, що є цікавим, на наш погляд, це нормалізація позно-тонічної поведінки в разі внутрішньостріарних мікроін'єкцій апоморфіну, якому притаманна активація дофамінергічних рецепторів, та бікукуліну, який блокує активність ГАМК-ергічної медіації. Відзначене загалом свідчить на користь дофамін- та ГАМК-ергічних нейромедіаторних механізмів, які безпосередньо детермінують збудливість мозку тварин та характер безсудомних порушень на момент формування хронічного судомного синдрому.

По-друге, на момент зформованого кіндлінгу в структурі поведінкових проявів тварин переважають нейрорептичні компоненти. В цей час відзначається функціональне підсилення холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних

механізмів. Важливо, що структура позно-тонічного поведінкового синдрому нормалізується за таких умов після пригнічення холін- та дофамін-ергічної активності нейронів стріатуму, відповідно, скополаміном та галоперидолом, а також після активації ГАМК-ергічних нейронів стріатуму мусцимолом.

І, третє: наприкінці безсудомного періоду, протягом якого, як відомо, максимальної вираженості набуває активність патологічної епілептичної системи, в структурі позно-тонічної поведінки відзначається гіперактивація опіюїдних механізмів. В цей момент у досліджуваних щурів відбувається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності. Проте, вказані зміни позно-тонічної поведінки були усунені лише після внутрішньостріарного введення бікукуліну.

Таким чином, отримані дані свідчать про формування в щурів в динаміці ПКТ-індукованого кіндлінга порушень плавальної поведінки, здатностей до навчання та пам'яті, а також емоційних дисфункцій. Обрані для дослідження форми поведінки є корелятами несудомної поведінки, порушення якої є характерними для різних моделей хронічної судомної активності, в тому числі й для кіндлінгової моделі епілептогенезу [7-9, 30].

Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

Отримані дані демонструють принципову можливість зміни та усунення поведінкових порушень в разі модуляції внутрішньостріарної нейротрансмісії. Так, чітко простежується, що на етапі формування кіндлінга активація дофамінергічної внутрішньостріарної медіації разом із пригніченням холін- та ГАМК-ергічної внутрішньостріарної медіації сприяє нормалізації пасивно-адаптивних форм плавальної поведінки та здатності тварин перемикатися на активно-адаптивну плавальну поведінку. Тобто, плавальна поведінка на цьому етапі формування кіндлінгової моделі епілепсії

детермінується активацією холін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем хвостатого ядра та пригніченням його дофамінергічної медіації.

На етапі завершеного кіндлінга, а також на стадії підвищеної судомної готовності – посткіндлінгу - плавальна поведінка щурів детермінується активацією холін- та дофамінергічної внутрішньостріарної нейротрансмісії разом із пригніченням ГАМК-ергічної медіації. Слід відзначити, що отримані дані демонструють гіперактивацію стріатуму в динаміці формування кіндлінг-індукованого хронічного епілептогенезу та узгоджуються з наведеними даними при дослідженні інших типів несудомної поведінки при кіндлінзі та інших хронічних формах судомної активності [2, 4, 30].

Мнестичні функції при кіндлінзі також характеризуються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. На етапі формування хронічної судомної активності когнітивні процеси детермінуються активацією внутрішньостріарної холін- та ГАМК-ергічної передачі та пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та посткіндлінга мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи. Зрозуміло, що протилежно спрямована активність та її перспективна модуляція є шляхом до корекції когнітивних розладів при сформованій та резистентній до впливу протисудомних препаратів епілептичній активності.

Дослідження інтегрального показника «збереження» в динаміці формування кіндлінг-спричиненої судомної активності довело, що найбільш вираженим механізмом мнестичних дисфункцій на етапі формування кіндлінгу є блокування дофамінової передачі стріатуму, на етапі кіндлінгу – активація холінергічної та блокування ГАМК-ергічної передачі стріатуму, на стадії посткіндлінгу – активація дофамінергічної нейротрансмісії. Зважаючи на доведені катехоламінергічні механізми процесів навчання та пам'яті, з одного боку, та складний механізми внутрішньостріарної релейної

нейромедіації, чітко висвітлюються шляхи реалізації ноотропних ефектів у випадку хронічної судомної активності при певній корекції медіаторних функцій хвостатого ядра.

Згідно фундаментальних даних, функціонування мнестичних процесів та вдале формування енграми пам'яті має прямий кореляційних зв'язок з емоційним фоном, який часто виступає в якості підкріплення умовно-рефлекторного механізму пам'яті [20]. Отримані нами дані стосовно вираженості емоційної поведінки, її порушення в динаміці формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності та нейромедіаторних механізмів чітко співвідносяться з аналогічними даними стосовно досліджуваних аспектів мнестичних дисфункцій за модельних умов і також висвітлюють перспективні напрями тестування корегуючих та/або відновлювальних ефектів за умов клініки.

Отримані дані вважаємо доведенням на рівні простеження поведінкової активності щурів в динаміці формування кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності функціональної взаємодії судомної епілептогенної та антиепілептогенної систем [5, 27]. Перспективу отриманих результатів ми бачимо у доведених ефектах нівелювання поведінкових порушень в разі активації або блокади внутрішньостріарної нейротрансмісії в конкретні інтервали формування хронічного епілептогенезу. Доведені нами факти свідчать про доцільність тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів в разі модуляції активності окремих нейромедіаторних систем та внутрішньостріарної нейротрансмісії.

Завданням наступної частини експериментальної роботи стало простеження зміни вираженості несудомної поведінки щурів внаслідок сумісного введення вортіоксетину з протисудомними препаратами в динаміці хронічної кіндлінг-спричиненої судомної активності.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці формування ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення окремих типів поведінки, які ми віднесли до так званих несудомних різновидів поведінки. Обрані нами для дослідження з цією метою позно-тонічна, емоційна, а також плавальна форми поведінки повністю відповідають сформульованій концепції дослідження, оскільки вказані поведінкові порушення характерні для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу [7-9, 36].

Аналіз отриманих даних свідчить про прогресивне формування когнітивних розладів в динаміці відтворення ПКТ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу. 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].

Отже, на стадіях розвиненого та сформованого кіндлінгу, а також на стадії підвищеної судомної готовності – посткіндлінгу – щури демонструють порушення позно-тонічної поведінки з превалюванням в її структурі опіюйдних механізмів, активацію емоційної поведінки та порушення плавальної поведінки, які сукупно демонструють внутрішньостріарну дисфункцію, погіршення релейної функції струатуму та погіршення здатності мозку перемикатися до активно-адаптивних поведінкових актів. Отримані дані узгоджуються з аналогічними порушеннями поведінки за умов інших видів хронічного епілептогенезу [1-3, 7, 9], а також доповнюються виявленими нами за аналогічних умов мнестичних дисфункцій [4].

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.

Отриманий масив фактичних результатів свідчить про вдалу фармакологічну корекцію тестованих форм поведінки в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. Меншу ефективність корекції тестованих форм несудомної поведінки було виявлено в разі застосування вортіоксетину. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних різновидів поведінки ми відзначили після введення ВПК.

Отримані дані демонструють відновлення порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу в разі введення щурам налоксону, а також при сформованому кіндлінгу в разі введення щурам атропіну, що доводить опіатергічний нейромедіаторний механізм формування порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу та його холінергічний механізм у кіндлінгових щурів. При обговоренні цієї частини отриманих результатів відзначимо, превалювання опіатергічної нейротрансмісії після 18-го введення ПКТ та в стадії посткіндлінгу, а також переважання холінергічної нейротрансмісії у кіндлінгових щурів на момент його завершення після 24-го введення конвульсанту. На момент формування кіндлінгу відзначається функціональне підсилення холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів, що є також прикладом функціональної взаємодії судомної епілептогенної та антиепілептогенної систем [4, 31].

Серед симптоматичних епілепсій у дорослих, найпоширенішими є посттравматична та постінсультна форми. Треба відмітити, що посттравматична епілепсія притаманна для молодих працездатних дорослих,

на відміну від епілепсії після перенесеного мозкового інсульту переважно в похилому віці.

ПТЕ є хронічним захворюванням, що розвивається після ЧМТ і характеризується повторними неспровокованими нападами, порушенням рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів.

В структурі епілепсій на ПТЕ припадає 5-7 %, а з усіх вперше зареєстрованих - 10 %. У осіб 15-30 років ПТЕ зустрічається частіше (20 % від усіх симптоматичних форм Е), причому, в залежності від тяжкості ЧМТ ці показники становлять від 1,9 до 37 %. За аналогічними даними - в США поширеність ПТЕ коливається від 2 до 50 %.

Обстежено 44 хворих, у яких діагностовано ПТЕ (32 - основна група, 12 - контроль). Доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортіоксетину та вальпроєвої кислоти у хворих на посттравматичну епілепсію, що проявлялося переважно редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів.

Найважливішим аспектом проведеної наукової роботи вважаємо те, що окремі положення, які нами були доведені в експериментальній частині, знайшли своє підтвердження в клінічних обстеженнях та лікуванні хворих з ПТЕ. Так, при клінічному і психологічному обстеженні пацієнтів з ПТЕ нами було доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортіоксетину та вальпроєвої кислоти, що проявлялося переважно редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми: дослідження патогенетичних механізмів депресивного синдрому в умовах хронічного судомного синдрому та розробка на цій підставі способу патогенетично обґрунтованої корекції депресивних елементів поведінки.

1. В динаміці формування хронічної судомної активності на моделі пікротоксин-спричиненого кіндлінга на стадіях розвиненого та завершеного кіндлінга та посткіндлінга встановлені зміни в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій. При цьому доведено, що на стадії розвиненого кіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіодні механізми, а прояви позно-тонічного поведінкового синдрому безпосередньо детермінуються підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. На стадії завершеного кіндлінгу в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють нейролептичні компоненти. Прояви позно-тонічного поведінкового синдрому в цей час відзначаються підсиленням холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів. Доведено, що в стадії посткіндлінга в структурі позно-тонічних поведінкових реакцій тварин превалюють опіодні механізми, при цьому відбувається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.
2. В динаміці формування кіндлінг-спричненої хронічної судомної активності визначені зміни поведінки протягом плавання, емоційних порушень та мнестичних дисфункцій. Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової

моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

3. На стадії розвиненого кіндлінгу поведінка протягом плавання в щурів детермінується активацією холін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем хвостатого ядра та пригніченням його дофамінергічної медіації. На етапі завершеного кіндлінга, а також на стадії посткіндлінгу плавальна поведінка щурів детермінується активацією холін- та дофамінергічної внутрішньостріарної нейротрансмісії разом із пригніченням ГАМК-ергічної медіації.
4. В динаміці формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності виявлені мнестичні дисфункції, які характеризуються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. Встановлено, що на етапі формування хронічної судомної активності когнітивні процеси детермінуються активацією внутрішньостріарної холін- та ГАМК-ергічної передачі та пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та посткіндлінга мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи.
5. Виявлені порушення позо-тонічної та емоційної поведінки, поведінки протягом плавання та мнестичні дисфункції, зареєстровані протягом інтеріктальних періодів на стадіях розвиненого та завершеного кіндлінга та посткіндлінга, є проявами депресивного характеру поведінки тварин за умов хронічної судомної активності. При цьому доведено ключову роль стріатуму у формуванні несудомних поведінкових порушень. На 18-й добі відзначається просудомна роль стріатуму, що підтверджується підсиленням ГАМК-ергічної та пригніченням активності дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із розгальмовуванням його холінергічної медіації. Завершення формування кіндлінгу підтверджується підсиленням холінергічної та дофамінергічної

нейромедіації стріатуму разом із пригніченням ГАМК-ергічних механізмів. У стадії посткіндлінгу відзначається активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності.

6. Доведено відновлення позно-тонічних порушень поведінки, емоційної дисфункції, мнестичних порушень та змін поведінки протягом плавання, характерних для хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу, в разі комплексного застосування протисудомного препарату вальпроєвої кислоти та мультимодального антидепресанту вортіоксетину. Співставні з вортіоксетином мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також вальпроєва кислота.
7. Доведено клінічну ефективність сумісного застосування вортіоксетину та вальпроєвої кислоти у хворих на посттравматичну епілепсію, що проявлялося редукцією частоти епілептичних нападів, уповільненням патерну електричної активності мозку та відновленням когнітивних здатностей пацієнтів .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеенко Ю.В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Медицинские новости. – № 11, 2006. – С 25-28
2. Вастьянов Р.С., Шандра О.А. Функціональна перебудова та зміна локалізації коркових моторних нейронів в умовах хронічної епілептичної активності. Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – т. 15. – №3. – С. 51-53
3. Вастьянов Р.С. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). – Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Одеса, 2013: 35.
4. Вастьянов Р.С., Топал М.М., Стоянов О.М., Брошков М.М., Галузинська М.І., Левковська В.Ю., Шпота О.Е. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності. Світ медицини та біології. 2019; 1: 126-133.
5. Вастьянов Р.С. Вплив блокаторів кальцієвих каналів на перебіг хронічної судомної активності за умов відтворення епілептичного статусу. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022; 3(69): 92-101.
6. Вастьянов Р.С. Вплив блокаторів кальцієвих каналів на вираженість гострих генералізованих судом. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022; 4(70): 71-81.
7. Вастьянов Р.С. Німотоп та ріодипін пригнічують судомні реакції за умов кіндлінг-індукованої моделі епілептогенезу. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023; 1-2(71-72): 272-278.
8. Годлевский Л.С., Коболев Е.В., Мустьяца В.Ф., Дроздова Г.А. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома. Одесса: КП ОГТ; 2010. 350 с.
9. Годлевський Л.С., Полясний В.О., Овчиннікова О.Г. Десятський В.В., Цевелєв В.Л., Петелкакі О.В., Модуляція стану антиепілептичної системи

мозку під впливом кетагенної дієти в умовах резистентного епілептичного синдрому. *Нейрофізіологія*. 2011; 43(6): 580-582..

10. Дубенко А.Е. Эпилепсия у лиц пожилого возраста, особенности клиники, диагностики и лечения. *Нейро NEWS*. 2010, 2/1: 5-15

11. Зайцев О.С., Гриненко О.А., Шагинян Г.Г. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – № 4 (21), 2010. – С.20-24.

12. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. Поранення черепа і головного мозку: діагностика, екстрена медична допомога на етапах евакуації. *Укр. мед. часопис* 5 (151) – IX/X 2022;

13. Каджая Н.В., Дядечко А.А., Белошицкий В.В., Бондарь Т.С., Болюх А.С., Кузьменко Д.А. Улучшение качества жизни больных с посттравматической эпилепсией. *Український нейрохірургічний журнал* - 2007. - № 3. - С. 9-11

14. Карпов С.М. Механизмы адаптации при черепно-мозговой травме у детей. *Практическая неврология и нейрореабилитация*. – 2007. – №1. – С. 22-24

15. Практикум із загальної психології / За ред. Т.І. Пашукової. – К.: Т-во “Знання”, КОО, 2000. – 204 с.

16. Литовченко Т.А., Михайлов Б.В. Депрессия и эпилепсия. *НейроNews*. - №3, 2008. - С. 45-50.

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

18. Прищепа Е.А., Кащенко О.А. Эпилепсия и депрессия: существуют ли общие патофизиологические механизмы. *Вісник психіатрії та психофармакології*. 2014; 2: 10-22.

19. Савицкий И.В., Миронов А.А., Мясковская И.В. Эндотелиальная дисфункция при посттравматической эпилепсии. *Jornal of Education, Health and Sport*. – 2016; 6 (6) ; 245-252;

20. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.

21. Aisen P. Some Physicochemical Aspects of Iron Metabolism. In Ciba Foundation Symposium (51st ed). New York: Elsevier, 1977:1–14
22. Akanuma N., Hara E., Adachi N., Hara K., Koutroumanidis M. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(1): 248–251.
23. Antonawich F.J., Azmitia E.C., Kramer H.K., Strand F.L. Specificity versus redundancy of melanocortins in nerve regeneration // *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, v. 739, P. 60-73
24. Anhoury S., Brown R.J., Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. *Epilepsia.* 2000; 41: 1608-1615.
25. Aycicek A., Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *Eur. Neurol.* 2007; 57(2): 65–69.
26. Barry J.J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44, suppl. 4. – P. 30–40.
27. Barry J.J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy. *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment.* Ed. by Ettinger A., Kanner A. Philadelphia : Lippincott/Williams and Wilkins. 2001: 45-71.
28. Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. *Frontal Lobe Seizures Epilepsies Children* / Ed. by A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel et al. – France, Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003. – P. 195–205.
29. Beghi M., Savica R., Beghi E. Utilization and costs of antiepileptic drugs in the elderly: still an unsolved issue. *Drugs Aging.* – 2009. – Vol. 26 (2). – P. 157–168.
30. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015; 17(3):243-53.
31. Bertran F. Epilepsy today. *Rev Infirm.* 2018; 67(243):14-16.

32. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(5):1084-1092.
33. Blum D, Reed M, Metz A. Prevalence of major affective disorders and manichypomanic symptoms in persons with epilepsy: a community survey. *Neurology* 2002; suppl 3: A175.
34. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy - related psychiatric disorders // *Harvard Rev. Psychiatry* - 2000 -Vol. 8 , p. 8-17.
35. Blumer D. Epilepsy and suicide : a neuropsychiatric analysis // *The neuropsychiatry of epilepsy / M. Trimble, B. Schmitz (Eds.) — Cambridge - 2002 , p.107-116.*
36. Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy behav.* – 2004. – Vol. 5. – P. 826–840.
37. Borgmann M, Holtkamp M, Adli M, Behr J. Depression and epilepsy : Two clinical pictures with common causes? *Nervenarzt.* 2016; 87(7): 724-730.
38. Brambilla P., Perez J., Barale F. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol psychiatry.* – 2003. – Vol. 8. – P. 721–737.
39. Brodie M.J., Elder A.T., Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8 (11). – P. 1019–1030.
40. Bryniarska D., Zakrzewska E. Etiological spectrum of symptomatic epilepsy in adults. *Przegl. Lek.* –2001. – Vol. 58 (9). – P. 839–842
41. Butler T, Harvey P, Cardozo L, Zhu YS, Mosa A, Tanzi E, Pervez F. Epilepsy, depression, and growth hormone. *Epilepsy Behav.* 2019; 94:297-300.
42. Camilo O., Golgstein L.B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* – 2004. – Vol. 35 (7). – P. 1769–1775.
43. Campbell S., MacQueen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.* – 2006. –Vol. 19 (1). – P. 25–33.

44. Cardamone L., Salzberg M.R., O'Brien T.J., Jones N.C. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br J Pharmacol.* 2013; 168(7): 1531–1554.
45. Cheung C.M., Tsoi T.H., Au-Yeung M., Tang A.S. Epileptic seizures after stroke in Chinese patients. *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 250 (7). – P. 839–843
46. Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy. *Semin Neurol.* 2015 Jun;35(3):218-222.
47. 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; 52(2): 273–283.
48. Cronin W, Kwan P, Foster E. Anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset seizures: A scoping review. *Epilepsia Open.* 2023 Sep;8(3):758-772.
49. Crown W.H., Finkelstein S., Berndt E.R. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J clin psychiatry.* – 2002. – Vol. 63 (11). – P. 963–971.
50. Cuenca P.J., Holt K R., Horfle J.D. Seizure secondary to citalopram overdose. *J Emerg Med.* – 2004. – Vol. 26. – P. 177–181.
51. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arrastia R. Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. *Translational Research in Traumatic Brain Injury.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326716/>
52. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59: 369–378.
53. Dunner D.L., Rush A. J., Russell J. M. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J clin psychiatry.* – 2006. – Vol. 6 (5). – P. 688–695.
54. Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure.* 2017; 44: 184-193.

55. Englander J, Cifu DX, Diaz-Arrastia R. Information/education page. Seizures and traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95(6): 1223-1224.
56. Ettinger A.B., Weisbrot D.M., Nolan E.E., Gadow K.D., Vitale S.A., Andriola M.R., Lenn N.J., Novak G.P., Hermann B.P. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia.* 1998; 39: 595-599.
57. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol psychiatry.* – 2003. – Vol. 53 (8). – P. 649–659.
58. Faught E, Peters D, Bartolucci A, et al. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1989;39:1089–1093;
59. Fazel S. et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study // *The Lancet.* – 2013. – T. 382. – №. 9905. – C. 1646-1654
60. Feeney DM, Walker AE. The prediction of posttraumatic epilepsy. A mathematical approach. *Arch Neurol* 1979; 36: 8–12
61. Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for Depression and Anxiety in Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016; 34(2): 351-361,
62. Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol.* 2020 Oct;267(10):3105-3111.
63. Forsgren L.& Nystrom L.- An incident case-referent study of epileptic seizures in adults // *Epilepsy Res.*-1990, p. 66-81.
64. Franceschetti S., Battaglia G., Lodrini S., Avanzini F. Relationship between tumors and epilepsy. *The Rational Basis of the Surgical Treatment of Epilepsies / ed. By G. Broggi.* – London: John Libbey, 1988. – P. 97–102.
65. Franks R.P. Psychiatric issues of childhood seizure disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2003; 12: 551-565.
66. Frucht M.M., Quigg M., Schwaner C., Fountain N.B. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia.* 2000; 41: 1534-1539.
67. Fu J, Tao T, Li Z, Chen Y, Li J, Peng L. The roles of ER stress in epilepsy: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110658. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110658.

68. Galtrey CM, Mula M, Cock HR. Stress and epilepsy: fact or fiction, and what can we do about it? *Pract Neurol*. 2016; 16(4):270-8.
69. Giambarberi L, Munger Clary HM. Suicide and Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022; 22(8):441-450.
70. Gilliam F.G., Santos J., Vahle V. et al. Depression in epilepsy:: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction // *Epilepsia* - 2004 - Vol. 46 (Suppl.2), p. 28-33.
71. Gulyaeva NV. Stress-Associated Molecular and Cellular Hippocampal Mechanisms Common for Epilepsy and Comorbid Depressive Disorders. *Biochemistry (Mosc)*. 2021; 86(6):641-656.
72. Ioannou P, Foster DL, Sander JW, Dupont S, Gil-Nagel A, Drogon O'Flaherty E, Alvarez-Baron E, Medjedovic J. The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. *Brain Behav*. 2022; 12(9): 2589. doi: 10.1002/brb3.2589.
73. Jobe P.C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav*. – 2003. – Vol. 4, suppl. 2. – P. 14–24.
74. Jobe P.C., Browning R.A. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav*. – 2005. – Vol. 7. – P. 602–619.
75. Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;(78):835-840.
76. Hamid H., Kanner A.M. Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*. 2013; 26(3): 261-265.
77. Hendry J. Seizure onset after age 60 years associated with increased risk of stroke. *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P.1184–1186
78. Herman B.P. Seidenberg M., Haitiner A. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy//*Biol. Psychiatry*. - 1991.-V. 30, p.1205-1218.

79. Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 ;13(1):12—20.
80. Hesdorffer DS, Hauser WA, Annegers JF. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurology* 2000, 47, p 246-249.
81. Hommet C., Mondon K., Camus V. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2008. – Vol. 25 (4). – P. 293–300
82. Hue CD, Couper RG, Antaya TC, Herrera M, Parra J, Burneo JG. Depression and suicide after temporal lobe epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2022; 134:108853. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108853.
83. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J., Gilliam F.G., Kanner A.M., Meador K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4(3): 31–38.
84. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe *Epilepsy Behav* 2000; 1 (2), p 100-105.
85. Kanner AM., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002., 58 (8 suppl 5), S27-39.
86. Kanner AM., Wu J., et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav* 2003; 4, p 548-552.
87. Kanner AM, Soto A. et al. Prevalence and clinical characteristic of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004; 62, p 708-713
88. Kanner A. Depression in neurological disorders.- Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd,2005, 161 p.
89. Kanner AM. Evaluation and management of epilepsy today: introductory remarks. *Semin Neurol.* 2008 ; 28(3): 273-275. doi: 10.1055/s-2008-1079331.
90. Kanner A.M., Schachter S. *Psychiatric Controversies in Epilepsy..* – Boston, MA: Elsevier, Academic Press, 2008. – 344 p.
91. Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia.* 2013; 54: 3–12.

92. Kanner AM. Bidirectional Relations Among Depression, Migraine, and Epilepsy: Do They Have an Impact on Their Response to Treatment? *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;55:251-265.
93. Kharytonov V, Dulac O. Are Epileptic Spasms a Seizure Type for the Insular Region? *Neuropediatrics.* 2020; 51(4): 295-297.
94. Kraepelin E. Einführung in die Psychiatrische Klinik. Introduction Clinical Psychiatry. – Leipzig: Barth, 1901. – 328 s.
95. Kimiskidis V.K., Triantafyllou N. I., Kararizou E. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann general psychiatry.* -2007. - Vol. 6. – P. 28.
96. La Roche S.M., Helmers S. L. Epilepsy in elderly. *Neurologist.* – 2003. – Vol. 9. – P. 241–249.
97. La France W.C. Jr, Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Neurobiology.* 2008; 83: 347–383.
98. Leppik I.E., Birnbaum A.K. Epilepsy in the elderly. *Ann. NY Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1184. – P. 208–224.
99. van Luijtelaar G, Lyashenko S, Vastyanov R, VerbeekG, Oleinik A, van Rijn I, Volokhova G, Shandra A, Coenen A, Godlevsky L. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model. *Neurophysiology.* 2012; 43 (6): 478-486.
100. Lukasiuk K, Pitkänen A. Molecular basis of acquired epileptogenesis. *Handb. Clin. Neurol.* 2012; 107: 3-12.
101. Maguire M.J., Marson A.G., Nevitt S.J. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 4(4): CD010682. doi: 10.1002/14651858.CD010682.pub3.
102. Malekpour M, Jafari A, Kashkooli M, Salarikia SR, Negahdaripour M. A systems biology approach for discovering the cellular and molecular aspects of psychogenic non-epileptic seizure. *Front Psychiatry.* 2023 May 12;14:1116892. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1116892.
103. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol.* 2017; 264(8):1811-1824.

104. Mathern G.W., Babb T.L., Armstrong D.L. Hippocampal Sclerosis. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. – 3th ed. – Ed. by J. Engel, Jr. T. A. Pedley. – Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. – P. 133–155.
105. Menon B., Shorvon S.D. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res.* – 2009. – Vol. 87 (1). – P. 1–11.
106. Mesraoua B, Deleu D, Hassan AH, Gayane M, Lubna A, Ali MA, Tomson T, Khalil BA, Cross JH, Asadi-Pooya AA. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36(9): 1473-1480.
107. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V., Omelchenko O.D. *Physiology*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
108. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in in topiramate -related depression and cognitive deficits in people with epilepsy // *Epilepsia*. - 2003 - V.44 (12), p. 1573-7.
109. Mula M., Sander J.W. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy // *Epilepsy Behav.* - 2007 -V.11 (1), p. 130-132.
110. Myslobodsky M., Kofman O., Mintz M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat. *Epilepsia*. 1981; 27(4): 559–568.
111. Nestler E.J., Barrot M., Di Leone R.J., Eisch A.J., Gold S.J, Monteggia L.M. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34(1): 13–25.
112. Ostapenko I.O. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 360-369.
113. Paradiso S., Hermann BP., Blumer D. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001.; 70; p 180-5.
114. Pinborg LH, Jørgensen MB. Depression and anxiety in adult patients with epilepsy. *Ugeskr Laeger*. 2022; 184(26):V03220195.
115. *Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell*

and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. Kruger L, Saporta S, Larry W. (Eds.). Cambridge: University Press; 1995. 299 p.

116. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* 2011 Jun;21(3):325-332.

117. Post RM. Progressive changes in behavior and seizures following chronic cocaine administration: relationship to kindling and psychosis. Cocaine and other stimulants. Ellinwood EH Jr, Kilbey MM. Ed. New York, Plenum Press. -1977. - Vol.3. – P.353-372.

118. Post R.M., Squillace K.M., Pert A., Sass W. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures. *Psychopharmacology (Berl).* 1981; 72(2): 189-196.

119. Pressler R.M., Lagae L. Why we urgently need improved seizure and epilepsy therapies for children and neonates. *Neuropharmacology.* 2020; 170: 107854. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107854.

120. Qin SK, Yang ZX, Guan ZW, Zhang JH, Ping X, Lu Y, Pei L. Exploring the association between epilepsy and depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Dec 15;17(12):e0278907. doi: 10.1371/journal.pone.0278907.

121. Quiske A, Helmstaedter C et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000; 39(2), p 121-125.

122. Ramsay R.E., Rowan R.E., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, Suppl. 2. –P. 24–29.

123. Rani A, Thomas PT. Stress and perceived stigma among parents of children with epilepsy. *Neurol Sci.* 2019; 40(7):1363-1370.

124. Reddy DS. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women. *J Neuroendocrinol.* 2022; 34(2): 13028. doi: 10.1111/jne.13028.

125. De Reuck J., van Maele G. Transient ischemic attacks and inhibitory seizures in elderly patients. *Eur. Neurol.* – 2009. – Vol. 62 (6). – P. 344–348.
126. 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; 108: 73–81.
127. Rush A.J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (11). – P. 1905–1917.
128. Salpekar JA, Basu T, Thangaraj S, Maguire J. The intersections of stress, anxiety and epilepsy. *Int Rev Neurobiol*. 2020;152:195-219.
129. Sankar R. Neurobiology of Depression as a Comorbidity of Epilepsy / R. Sankar, A. Mazarati // *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* / Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA. (Eds.). Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012: 207-233.
130. Savard G, Andermann LF et al. Epilepsy, surgical treatment and postoperative psychiatric complications: A re-evaluation for evidence. 1998, p 179-192.
131. Savic I., Lindstrom P., Gulyas B. Limbic reduction of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1343–1351.
132. Swinkels W.A., Kuyk R. van Dyck Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy behav.* – 2005. – Vol. 7. – P. 37–50.
133. Schmitz B., Depression and Mania in patients with epilepsy.// *Epilepsia*., 2005, vol 46, supp. 4, p 45.
134. Schmitz B., Wolf P. Psychosis with epilepsy: frequency and risk factors.//*J. Epilepsy*., 1995: 8, p 295-305
135. Singh T, Goel RK. Epilepsy Associated Depression: An Update on Current Scenario, Suggested Mechanisms, and Opportunities. *Neurochem Res*. 2021; 46(6): 1305-1321.

136. 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; 37(3): 269-274.
137. 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*. Feng Ru Tang (Ed.). Singapore: Research Signpost; 2009. 99–120.
138. Shen Y, Peng W, Chen Q, Hammock BD, Liu J, Li D, Yang J, Ding J, Wang X. Anti-inflammatory treatment with a soluble epoxide hydrolase inhibitor attenuates seizures and epilepsy-associated depression in the LiCl-pilocarpine post-status epilepticus rat model. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 535-544. doi: 10.1016/j.bbi.2019.07.014.
139. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT1A receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 1190–1198.
140. Sung C-Y., Chu N.S. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J. Neurol.* – 1990. – Vol. 237. – P. 166–170
141. Tao K, Wang X. The comorbidity of epilepsy and depression: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16(11): 1321-1333.
142. Teymoori, A. et al. Factorial structure and validity of Depression (PHQ-9) and Anxiety (GAD-7) scales after traumatic brain injury. *Journal of clinical medicine*, 2020 Vol. 9, 3
143. Thapar A., Roland M., Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency – or vice versa? *J. Psychosom Res.* – 2005. – Vol. 59. – P. 269–274.
144. Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav*. 2009; 14: 134–140.
145. Theodore W.H. Does serotonin play a role in epilepsy? *Epilepsy curr.* – 2003. – Vol. 3. – P. 173–177.

146. Theodore W.H. Epilepsy and depression: imaging potential common factors. *J Clin EEG neurosci.* – 2004. – Vol. 35. – P. 38–45.
147. Theodore W.H., Hasler G., Giovacchini G. Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1526–1530.
148. Tran S, Mathon B, Morcos-Sauvain E, Lerond J, Navarro V, Bielle F. Neuropathology of epilepsy. *Ann Pathol.* 2020; 40(6):447-460.
149. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019; 393(10172):689-701.
150. Trimble M.R., Schmitz B. *The Neuropsychiatry of Epilepsy.* – Cambridge: University Press, 2002. – 350 p.
151. Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Krepec Yu.S., Dzygal A.F., Beseda Ya.V., Puchkova A.V. Interleukin-1 receptors antagonist intracerebral administrations anticonvulsive efficacy in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of medicine and biology.* 2020; 4(74): 168-174.
152. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of medicine and biology.* 2021; 1(75): 181-186.
153. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of medicine and biology.* 2021; 2(76): 183-188.
154. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016;35(4):365-374.
155. de Vries HE, Kooij G, Frenkel D, Georgopoulos S, Monsonogo A, Janigro D. Inflammatory events at blood-brain barrier in neuroinflammatory and

neurodegenerative disorders: implications for clinical disease. *Epilepsia*. 2012; 53(6): 45-52.

156. Vrijmoed-de Vries M.C., Cools A.R. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats. *Brain Res*. 1986; 364(1): 77-90.

157. Wei Z, Ren L, Wang X, Liu C, Cao M, Hu M, Jiang Z, Hui B, Xia F, Yang Q, Liu Y, Deng Y. Network of depression and anxiety symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021; 175: 106696. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106696.

158. Werhahn K. J. Epilepsy in the elderly. *Dtsch. Arztebl. Int.* –2009. – Vol. 106 (9). – P. 135–142.

159. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370

ДОДАТОК А**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of Medicine and Biology*. 2021; 1(75): 181-186. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував статтю до друку).
2. Ostapenko I.O. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 360-369.
3. Остапенко І.О. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 38-51.
4. Ostapenko I.O. Impact of vortioxetine with antiepileptic drugs combined administration on non-convulsive behaviour in kindled rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (3): 432-441.
5. Ostapenko I.O. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (4): 386-403.
6. Остапенко І.О., Аль-Надаві Н.Д. Дисфункція процесів навчання, короткочасної та довгочасної пам'яті при пікротоксиновому кіндлінзі. *Перший крок в науку – 2016 : XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених. Вінниця, 7-8 квітня 2016: 48-49.* (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).

7. Остапенко І.О., Аль-Надаві Н. Розвиток депресивних станів у хворих на епілепсію. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного. Одеса, 21-22 квітня 2016: 41. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).
8. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів. VII Конгрес Українського товариства нейронаук. Київ, 7–11 червня 2017: 105-106. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).
9. Остапенко І.О. Односпрямовані порушення поведінки при експериментальних моделях епілептогенезу та депресії. Перспективи розвитку медичної науки і освіти : Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. Суми, 16-17 листопада 2017. Суми : Сумський державний університет, 2017: 80.
10. Остапенко І.О., Вастьянова О.В. Порівняльна характеристика поведінки тварин за умов різних способів відтворення депресивного стану. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 40. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).
11. Остапенко І.О. Умовнорефлекторні порушення у щурів протягом інтеріктального періоду хронічного судомного синдрому. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми :

науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 41-42.

12. Остапенко І.О. Депресія як коморбідний стан при клінічній маніфестації симптоматичної епілепсії. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 260-262.
13. Остапенко І.О., Топал М.М. Патогенетичні механізми депресивного синдрому за умов експериментального відтворення фармакологічного кіндлінгу. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022: 37-38. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).
14. Остапенко І.О. Фармакологічна корекція депресивних поведінкових проявів у вигляді мнестичних порушень у щурів з хронічними судомами. XXI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 23-24 червня 2022: 130-131.
15. Остапенко І.О., Вастьянов М.Р. Сумісне введення вальпроєвої кислоти та антидепресанту покращує мнестичні процеси за умов хронічного судомного синдрому. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини для здобувачів освіти другого (магістерського) рівня : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю з дня народження Л. В. Прокопової. Одеса, 27–28 квітня 2023. Одеса : ОНМедУ, 2023: 29. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 7-8 квітня 2016 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 21-22 квітня 2016 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
3. VII Конгрес Українського товариства нейронаук (Київ, 7–11 червня 2017 р.; форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
4. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 16-17 листопада 2017 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20 квітня 2018 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання» «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
7. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи

«Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р., форма участі – публікація тез, стендова доповідь).

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2–3 червня 2022 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).

9. Наукова конференція «XXI читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 23-24 червня 2022 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю з дня народження Л. В. Прокопової «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 27–28 квітня 2023 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д.б.н., професор

« 12 » грудня 2022 р.

Іван КЛІЩ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Остапенко Ігор Олегович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 105-106.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84.
 3. Kartalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152.
 4. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis // Світ медицини та біології. - 2021. - №1 (75). – С. 181-186.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедри при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 1 від 12 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ
України д.мед.н., професор



Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету, д.мед.н.,
професор


« 28 » січня 2022 р. Олександр ГУДАР'ЯН

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Остапенко Ігор Олегович.

3. Джерело інформації:

1. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 105-106.

2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84

3. Kapralan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152

4. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis // Світ медицини та біології. - 2021. - №1 (75). – С. 181-186.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедри при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол №6 від 27 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри патологічної фізіології
Дніпровського державного медичного
університету, д.мед.н., професор



Юлія СІЛКІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Чорноморського національного
університету імені Петра Могили МОН України,
к.е.н., доцент

Наталія ЩЕНКО

« 18 » 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Остапенко Ігор Олегович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 105-106.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis // Світ медицини та біології. - 2021. - №1 (75). – С. 181-186.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили.
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не вносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології, протокол № 7 від 17.02.2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри Чорноморського національного
університету імені Петра Могили МОН України,
д.мед.н., професор

Микола КЛИМЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету,
д.мед.н., професор

Ірина ШИМАКОВА

« 03 » 02 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Остапенко Ігор Олегович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 105-106.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis // Світ медицини та біології. - 2021. - №1 (75). – С. 181-186.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедри при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького, протокол №6 від 31 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету

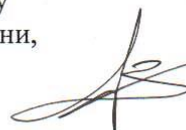
 д.біол.н., проф. Ганна ЕРСТЕНЮК
« 11 »  2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Остапенко Ігор Олегович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 105-106.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis // Світ медицини та біології. - 2021. - №1 (75). – С. 181-186.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Терміни впровадження:** 2022 рік.
6. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
7. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
8. **Зауваження та пропозиції:** Немає.
9. Затверджено на засіданні кафедри 10.02.2022 р., протокол № 9.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної
фізіології Івано-Франківського
національного медичного університету
заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор



Любомир ЗАЯЦЬ

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кор. НАМНУ, проф. М.Р. Гжегоцький

„16” 03 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Остапенко Ігор Олегович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Остапенко І.О., Бильський Д.В., Вастьянов Р.С. Пригнічення моторної, дослідницької та плавальної поведінки у кіндлінгових щурів // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 105-106.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Platonova O.M., Yermuraki P.P., Ostapenko I.O., Tatarko S.V., Bibikova V.M. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis // Світ медицини та біології. - 2021. - №1 (75). – С. 181-186.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедрі при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол №7 від 27 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
д.мед.н., професор



Михайло РЕГЕДА