

MEDICINE AND PHARMACY

 DOI 10.51582/interconf.19-20.03.2024.034

Вплив патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції плавальної поведінки щурів у динаміці кіндлінгової моделі хронічної судомної активності

Остапенко Ігор Олегович¹,
Вастьянов Руслан Сергійович²

¹ доктор філософії, асистент кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

² доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної
та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація.

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень. Несудомні порушення поведінки реєструються у більшості хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання. Проте, патогенетичні 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. Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію недостатньо розроблений. Оpubліковано поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з епілепсією та депресією. Було проведено частину дослідів, присвячених визначенню патогенетичної ролі різновидів несудомної поведінки при кіндлінг-спричиненій хронічній судомній активності. Було перевірено ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції вказаних вище несудомних форм поведінки сумісним введенням протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортиоксетином. Мета роботи – дослідження змін поведінки щурів протягом плавання внаслідок сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами в динаміці хронічної кіндлінг-спричиненої судомної активності. На 18-й і на 24-й добах дослідів, а також на стадії посткіндлінгу в щурів досліджували вираженість поведінки протягом плавання в разі роздільного та сумісного введення вортиоксетину, вальпроєвої кислоти, дифенілгідантоїну та фенобарбіталу). В динаміці пікротоксин-індукованого кіндлінгу в щурів реєструються порушення поведінки протягом плавання. Доведено опіатергічний нейромедіаторний механізм формування порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу, а також його холінергічний механізм у кіндлінгових щурів. Отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію порушень поведінки протягом плавання в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортиоксетином. При цьому меншу ефективність корекції плавальної поведінки було

MEDICINE AND PHARMACY

виявлено в разі застосування вортиоксетину та найменшу - після введення вальпроевої кислоти. Автори висловлюють, що експериментальні результати та їх аналіз свідчить про доцільність клінічного тестування сумісного введення вортиоксетину з вальпроевою кислотою в режимі політерапії у хворих на епілепсію з наявністю депресивного поведінкового компоненту.

Ключові слова:

*хронічна судомна активність
кіндлінг
посткіндлінг
поведінка протягом плавання
вортиоксетин
вальпроева кислота
патогенетично обґрунтована корекція
патофізіологічні механізми*

MEDICINE AND PHARMACY

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень [1-6]. 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 [7-12].

Несудомні порушення поведінки реєструються у більшості (понад 75 %) хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання [13, 14]. 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 [14-17].

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 [18, 19].

Було проведено частину дослідів, присвячених визначенню патогенетичної ролі різновидів несудомної поведінки при кіндлінг-спричиненій хронічній судомній активності [20-22]. При цьому встановлено, що поведінка протягом плавання, рівно як і позно-тонічна та емоційна поведінка щурів є варіантами поведінки, порушення яких висвітлюють динамічні взаємовідношення епілептичної та антиепілептичної систем мозку при формуванні кіндлінг-спричиненої моделі епілептогенезу [14, 23, 24]. Було перевірено ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції вказаних вище несудомних форм поведінки сумісним введенням протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином (ВТ) [17, 18, 25]. Слід відзначити, що подібний комплексний склад експериментальної корекції хронічної судомної активності нами зазвичай ефективно спрацював у випадках хронічної активності судомного або посттравматичного

MEDICINE AND PHARMACY

генезу [26–29].

Мета роботи – дослідження змін поведінки щурів протягом плавання внаслідок сумісного введення ВТ з протисудомними препаратами в динаміці хронічної кіндлінг-спричиненої судомної активності.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Досліди проводились з урахуванням правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP), закону України № 3447 – IV Про захист тварин від жорстокого поводження від 21 лютого 2006 року.

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ) підпороговою дозою в діапазоні від 0.9 до 1.1 мг/кг [2].

Виділяли 12 груп щурів залежно від способів введення ВТ, вальпроевої кислоти (ВПК), дифенілгідантоїну (ДФГ), фенобарбіталу (ФБ), налоксону (НАЛ), кетаміну (КЕТ) та атропіну (АТР) [20]. Дослідження поведінки протягом плавання здійснювали після 18 введення ПКТ (стадія розвиненого хронічного судомного синдрому), після 24 введення ПКТ (завершений фармакологічний кіндлінг) і після 14-денного інтервалу по закінченню формування кіндлінга (38 доба дослідів, стадія посткіндлінгу) [3, 14, 30].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням критеріїв АНОВА та Крушккал-Валлісу.

Отримані результати та їх обговорення.

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 перевищувало такий показник в контрольних спостереженнях (табл. 1; $p < 0,05$).

По завершенні плавання 5 щурів вибиралися з басейну після контакту з мотузкою мордою і передніми лапами, 6 – після

MEDICINE AND PHARMACY

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 рази був більшим, ніж відповідний контрольний показник ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість плавальної поведінки в щурів на 18-й добі кіндлінгу

Групи тварин	Досліджувані показники			
	Число пасивно-адаптивних активів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Здатність до переключення на активну 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: * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Куллз критерій);

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

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

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

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

MEDICINE AND PHARMACY

відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК, ДФГ і ФБ (групи № 3–6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів № 8 і № 9), а також застосування КЕТ та АТР (групи № 10 і № 11).

Після введення ВТ щурам, яким 18 разів вводили ПКТ, кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, була 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 ($p > 0,05$). Здатність до переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку в 1,9 раза була 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 раза менше, ніж відповідний показник у кіндлінгових щурів після 18-го введення конвульсанту ($p < 0,05$).

Після 18-го введення ПКТ та ін'єкції НАЛ кількість пасивно-адаптивних плавальних актів не розрізнялася суттєво з аналогічними показниками у інтактних та кіндлінгових щурів ($p > 0,05$). Показник варіабельності у щурів цієї групи 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 виявився в 2,5 раза менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

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 був удвічі більшим,

MEDICINE AND PHARMACY

ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 2).

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. Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з басейну, у кіндлінгових щурів був у 3,5 раза більше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

При дослідженні поведінки протягом плавання у кіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням VT 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 № 3–6), сумісного введення ДФГ і VT, ФБ і VT (групи № 8 і № 9), а також застосування КЕТ та НАЛ (групи № 10 і № 12).

Після введення VT 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 VT ($p < 0,05$). 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 була в 2,6 раза менше при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів без введення VT ($p < 0,05$).

Таблиця 2

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	$2,37 \pm 0,26$	44	0	$0,81 \pm 0,07$

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 2

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

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

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

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

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 АТР кіндлінговим щурам кількість пасивно-адаптивних плавальних актів вдвічі розрізнялася з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Показники варіабельності (63 %) та максимальної варіабельності (38 %) у щурів цієї групи виявилися співставними з такими

MEDICINE AND PHARMACY

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 виявився втричі меншим при порівнянні з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

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 був в 1,6 раза більшим, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 3).

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 був у 2,3 раза більшим, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Вплив сумісного введення вортиоксетину 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. Кіндлінг, n=11	3,68±0,29*	64	45#	1,94±0,17*
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	2,81±0,26	67	50#	1,48±0,13
4. Кіндлінг +ДФГ, n=6	3,41±0,28*	67	50#	1,61±0,14*
5. Кіндлінг +ФБ, n=6	3,54±0,29*	67	50#	1,57±0,14*
6. Кіндлінг +ВТ, n=6	2,61±0,23	50	33	1,26±0,11@@
7. Кіндлінг +ВПК+ВТ, n=6	2,19±0,26@@	33@	17@	0,77±0,07@@
8. Кіндлінг +ДФГ+ВТ, n=6	3,36±0,32*	67	50#	1,39±0,16

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 3

9. Кіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	3,23±0,28*	50	33	1,52±0,16
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	2,97±0,27*	63	38	1,37±0,14
11. Кіндлінг + АТР, n=8	3,16±0,29*	50	38	1,47±0,16
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	2,34±0,21@@	25@	13@	0,84±0,08@@

Примітки: * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-Куллз 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-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 № 3–6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи № 8 і № 9), а також застосування КЕТ та АТР (групи № 10 і № 11).

Після введення ВТ щурам в стадії посткіндлінгу останні демонстрували в середньому $2,61 \pm 0,23$ пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилося 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, і була 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 посткіндлінга демонстрували в середньому $2,19 \pm 0,26$ пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилося в 1,7 раза менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ($p < 0,05$). Показники

MEDICINE AND PHARMACY

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 рази менше, ніж відповідний показник у щурів в стадії посткіндлінгу без сумісного введення ВПК і ВТ ($p < 0,05$).

Після введення НАЛ щурам в стадії посткіндлінгу було зареєстровано в середньому $2,34 \pm 0,21$ пасивно-адаптивних плавальних актів, що було в 1,6 рази 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 НАЛ ($p < 0,05$). Щури за таких умов швидко вибиралися з басейну при опусканні в нього мотузки, показник переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку виявився в 2,3 рази менше при порівнянні з аналогічним показником у посткіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Таким чином, в динаміці ПКТ-індукованого кіндлінга в щурів реєструються порушення поведінки протягом плавання. Виявлені порушення поведінки протягом плавання прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними на етапах завершеного кіндлінга та в стадії посткіндлінгу.

Отримані дані свідчать, що на 18-й добі дослідження нормалізація показника варіабельності та ступеня контакту з мотузкою у щурів виявилися тотожними з аналогічними показниками в контрольних вимірюваннях в разі сумісного введення ВПК з ВТ, а також налоксону.

У кіндлінгових щурів виявлено нормалізацію показників пасивно-адаптивних плавальних актів, показника варіабельності та здатності переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку після введенням їм ВТ, сумісного введення ВПК з ВТ та введення атропіну.

У щурів в стадії посткіндлінгу зареєстровано нормалізацію кількості пасивно-адаптивних плавальних актів, показників варіабельності та здатності переключення на активно-адаптивну плавальну поведінку після сумісного введення ВПК з ВТ та введення налоксону.

MEDICINE AND PHARMACY

Отже, отриманий масив результатів свідчить про вдалу фармакологічну корекцію порушень поведінки протягом плавання в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортиоксетином. Меншу ефективність корекції несудомної поведінки було виявлено в разі застосування вортиоксетину. Найменшу ефективність ми відзначили після введення вальпроєвої кислоти.

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 плавальної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу, а також його холінергічний механізм у кіндлінгових щурів. При обговоренні цієї частини отриманих результатів відзначимо, що 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 епілептичної та антиепілептичної систем [3, 23, 24].

При обговоренні отриманих даних вважаємо за доцільне зупинитися на такому. Отримані в цій роботі дані узгоджуються з отриманими нами раніше позитивними результатами сумісного застосування ВПУ з ВТ в аспекті відновлення когнітивних порушень на етапах розвиненого та сформованого ПКТ-індукованого кіндлінгу та посткіндлінгу [25]. В такому разі маємо всі підстави вважати отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ефектів сумісного введення ВТ з ВПК при клінічній маніфестації поведінкових порушень в хворих на епілепсію.

В цьому плані цікаво, що застосованому нами мультимодальному антидепресанту ВТ додатково до антидепресивного притаманні ще й низка цікавих та перспективних ефектів, серед яких виокремлюють притотривожний та прокогнітивний ефекти, зниження обсесивності та компульсивності, а також суїцидальності [31]. Важливо, що при реалізації антидепресивної дії ВТ є більш селективним щодо 5-НТ_{1A} рецептора – провідного підтипу серотонінових рецепторів, залучених до патогенетичних механізмів депресії

MEDICINE AND PHARMACY

[32, 33]. А ось відштовхуючись від цього компоненту отриманих результатів, робимо висновок стосовно того, що виявлені нами в динаміці ПКТ-спричиненого хронічного судомного синдрому підвищення несудомної поведінки висвітлюють депресивний характер поведінкового фону тварин, що доведений іншими дослідниками за експериментальних умов [13, 15, 16], а також має клінічну маніфестацію в неврологічних клініках [7–9, 12, 22].

Насамкінець, зважаючи на виражену коморбідність епілепсії та часту реєстрацію депресивних поведінкових проявів в клінічній картині хронічного судомного синдрому, важливим постає питання, що потрібно лікувати в першу чергу – безпосередньо судомні реакції та прояви або ті коморбідні порушення та ускладнення, які, розвиваючись поступово, суттєво погіршують якість життя хворих, клінічну маніфестацію основного захворювання та спричиняють почастищення судомних нападів. Вважаємо за потрібне погодитися з існуючою точкою зору стосовно необхідності та доцільності застосування комплексної фармакологічної корекції. Слід наголосити, що подібний варіант фармакологічної корекції має бути патогенетично обґрунтованим [1–3, 14, 18, 23, 34–37]. При цьому акцент має бути зроблений на політерапії – сумісному введенні фармакологічних препаратів з показаними протисудомними та антидепресивними властивостями. Таке припущення підтверджує наші дані, в яких чітко простежується тенденція відновлення порушених форм несудомної поведінки протягом інтеріктального періоду хронічного судомного синдрому під впливом ВПК (в більшому ступені) та ФБ (в меншому ступені).

Резюмуючи, відзначимо, що отримані дані свідчать про балансуєчі системно-антисистемні взаємовідношення, дисбаланс в яких протягом розвитку ПКТ-спричиненої форми хронічного судомного синдрому дозволяє реалізувати несудомні форми поведінки тварин в інтеріктальний період часу. Поведінка протягом плавання та її порушення свідчать про компрометацію опіатергічних та холінергічних нейромедіаторних механізмів при формуванні кіндлінг-синдрому. Експериментальні результати та їх аналіз свідчить про доцільність клінічного тестування сумісного введення ВТ з ВПК в режимі політерапії у хворих на епілепсію з наявністю депресивного поведінкового компоненту.

MEDICINE AND PHARMACY

Висновки.

В динаміці ПКТ-індукованого кіндлінга в щурів реєструються порушення поведінки протягом плавання.

Доведено опіатергічний нейромедіаторний механізм формування порушень несудомної поведінки в стадії розвинутого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу, а також його холінергічний механізм у кіндлінгових щурів.

Отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію порушень поведінки протягом плавання в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. При цьому меншу ефективність корекції плавальної поведінки було виявлено в разі застосування вортіоксетину та найменшу – після введення вальпроєвої кислоти.

Експериментальні результати та їх аналіз свідчить про доцільність клінічного тестування сумісного введення ВТ з ВПК в режимі політерапії у хворих на епілепсію з наявністю депресивного поведінкового компоненту.

References:

- [1] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197.
- [2] Вастьянов РС. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [3] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [4] Bertran F. Epilepsy today. Rev Infirm. 2018; 67(243): 14-16.
- [5] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Pharmacol Rev. 2020; 72(3): 606-638.
- [6] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet. 2019; 393(10172): 689-701.
- [7] Литовченко ТА, Михайлов БВ. Депрессия и эпилепсия. НейроNews. 2008; 3: 45-50.
- [8] Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. Harvard Rev. Psychiatry. 2000; 8: 8-17.
- [9] Franks RP. Psychiatric issues of childhood seizure disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2003; 12: 551-565.

MEDICINE AND PHARMACY

- [10] Jobe P.C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav.* – 2003. – Vol. 4, suppl. 2. – P. 14–24.
- [11] Salpekar JA, Basu T, Thangaraj S, Maguire J. The intersections of stress, anxiety and epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2020; 152: 195–219.
- [12] 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.
- [13] Шандра АА, Годлевский ЛС, Маразати АМ. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения. *Успехи физиологических наук.* 1990; 21 (4): 50–68.
- [14] Шандра АА, Годлевский ЛС, Брусенцов АИ. Киндлинг и эпилептическая активность. *Одесса: Астропринт.* 1999: 191.
- [15] Вастьянов РС, Олійник АА, Кащенко ОА. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомогах. *Одеський медичний журнал.* 2002; 6: 11–15.
- [16] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. *Український медичний альманах.* 2009; 12(1): 28–33.
- [17] 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.
- [18] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. *Одеса.* 2023: 221
- [19] 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.
- [20] Вастьянов РС, Топал ММ, Стоянов ОМ, Брошков ММ, Галузінська МІ, Левковська ВЮ, Шпота ОЄ. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності. *Світ медицини та біології.* 2019; 1(67): 126–133.
- [21] Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of medicine and biology.* 2021; 1(75): 181–186.
- [22] Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. 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.
- [23] Годлевський ЛС, Полясний ВО, Овчиннікова ОГ, Десятський ВВ, Цевелев ВЛ, Петелкакі ОВ. Модуляція стану антиепілептичної системи мозку під впливом кетагеної дієти в умовах резистентного епілептичного синдрому. *Нейрофізіологія.* 2011; 43(6): 580–582.
- [24] 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*

MEDICINE AND PHARMACY

- in Epilepsy. Feng Ru Tang (Ed.). Singapore: Research Signpost; 2009. 99–120.
- [25] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 38–51.
- [26] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантні ефекти солкосерилу при експериментальній черепно-мозговій травмі. Межд. неврол. журн. 2008: 56–68.
- [27] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1996; 26(6): 567–571
- [28] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Petrashevich VP, Vastyanov RS, Nikel B, Mikhaleva II. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotonergic system in the development of anticonvulsive influences. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1998; 28(5): 521–526.
- [29] 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.
- [30] Shandra AA, Mazarati AM, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. *Epilepsia.* 1996; 37(3): 269–274.
- [31] Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015; 145: 43–57.
- [32] Riga MS, 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.
- [33] Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. 5-HTT and 5-HT_{1A} receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 1190–1198.
- [34] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34–41
- [35] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Більський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6 (9) :285–304
- [36] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук.* 2008; 39(2): 47–57
- [37] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology.* Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.