Proceedings of the 10th International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical Issues and Modern Aspects»

(April 16-18, 2024). Tallinn, Estonia

No 196

MEDICINE AND PHARMACY

Динаміка змін умовно-рефлекторної активності щурів при формуванні кіндлінгової моделі хронічного судомного синдрому та вплив вортіоксетину на мнестичні функції

Остапенко Ігор Олегович[1]

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

Анотація. Епілепсія - хронічне неврологічне захворювання, що супроводжується повторними нападами. Депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання. Проте, нейропатогенетичні механізми вказаних розладів поведінки залишаються неостаточно дослідженими. Мета роботи – дослідження динаміки умовно-рефлекторної активності у щурів при кіндлінговій моделі хронічного судомного синдрому та з'ясування впливу вортіоксетину з протисудомними препаратами на вираженість кіндлінг-спричинених мнестичних розладів. У щурів в динаміці формування хронічного судомного синдрому виявляються порушення умовно-рефлекторної діяльності. Мнестичні дисфункції при кіндлінзі виявляються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. Разом з цим прогресивно знижується показник «збереження», який висвітлює динаміку формування мнестичних дисфункцій. Автор виявив вдалу фармакологічну корекцію мнестичних розладів при сумісному застосуванні вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. Меншу ефективність корекції було виявлено в разі застосування вортіоксетину. Найменшу ефективність відзначено після введення вальпроєвої кислоти. Отримані дані автор вважає експериментальним підґрунтям ефективної патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції мнестичних розладів при хронічному судомному синдромі.

Ключові слова: *кіндлінг, пікротоксин, умовно-рефлекторна активність, навчання, пам'ять, мнестичні розлади вортіоксетин. вальпроєва кислота.*

Епілепсія - хронічне неврологічне захворювання, що супроводжується повторними поведінковими нападами, і вражає приблизно 1% світової популяції людей [1, 2]. Епілепсія викликає повторні поведінкові напади, які є тимчасовими поведінковими змінами, спричиненими невпорядкованими, синхронізованими та ритмічними активаціями окремих популяцій нейронів у мозку, які поширюються на ділянки, пов'язані з первинним ураженням нейронних ланцюгів, індукованих

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

аномальною нервовою пластичністю [2, 3].

Депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання [4, 5]. Показано, що несудомні порушення поведінки реєструються у більшості (понад 75%) хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання [6, 7]. Проте, нейропатогенетичні механізми вказаних розладів поведінки залишаються неостаточно дослідженими в динаміці формування хронічного епілептогенезу [8-16], а питання стосовно патогенетично обумовленої корекції несудомних епілептиформних розладів поведінки не розглядається в аспекті комплексного лікування хронічного судомного синдрому [1, 17, 18].

Маючи певні результати раніше проведених досліджень по з'ясуванню нейропатофізіологічних механізмів несудомних форм поведінки за умов кіндлінг-спричиненої моделі хронічного епілептогенезу [19-23], ми перевірили власні ідеї стосовно ймовірності фармакокорекції виявлених порушень поведінки.

Мета роботи – дослідження динаміки умовно-рефлекторної активності у щурів при кіндлінговій моделі хронічного судомного синдрому та з'ясування впливу вортіоксетину з протисудомними препаратами на вираженість кіндлінг-спричинених мнестичних розладів.

Матеріал і методи дослідження. Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 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 21.02.2006 р.

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель фармакологічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ) підпороговою дозою [1]. Виділяли 12 груп щурів залежно від роздільного та сумісного введення ВТ, вальпроєвої кислоти (ВПК), дифенілгідантоїну (ДФГ), фенобарбіталу (ФБ), налоксону (НАЛ), кетаміну (КЕТ) та атропіну (АТР) [24]. Вираженість умовно-рефлекторної активності щурів [18] оцінювали після 12 та 18 введення ПКТ (стадія розвиненого кіндлінгу), після 24 введення ПКТ (завершений кіндлінг) та після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга (38 доба досліду, стадія посткіндлінгу) [1]. В означені інтервали часу

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

в щурів визначали вираженість процесів навчання та пам'яті формуванням у них умовних реакцій активного уникнення (УРАУ) шляхом пред'явлення тваринам умовного стимулу (УС) і безумовного стимулу (БС) [18]. В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження» [25].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, що супроводжувався у випадку відповідності критеріям вірогідності тестом Ньюман-Куллз.

Отримані результати та їх обговорення.

Щурам спочатку пред'являли умовний подразник, а через 5 сек - безумовний. Після серії ударів електричним струмом щур завмирав, а потім намагався втекти від електричних ударів. Інтактним щурам спочатку було потрібно 20-25 сек для досягнення мети, після чого час пробіжки скорочувався. Розвивалася реакція випередження - після пред'явлення УС тварина переходила на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ.

Починаючи з 18-ї ін'єкції ПКТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, було на 29 % більше, ніж в контролі ($p<0,05$, рис. 1). Досліджуваний показник з терміном відтворення патологічного стану прогресивно зростав і сягав максимальних значень в стадії посткіндлінгу – 39,7±3,6, що суттєво перевищувало аналогічні контрольні показники ($p<0,01$).

Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, також поступово збільшувалася по мірі відтворення кіндлінгу. Досліджуваний показник на 18-й добі досліду в 1,5 раза перевищував такий показник в контролі ($P<0,05$), а в стадії посткіндлінгу в 2,3 рази перевищував контрольні дані ($P<0,01$, рис. 1).

Аналогічна динаміка суттєвого погіршення довгострокової пам'яті нами простежена в динаміці формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому. Після 18-го введення ПТК число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, на 33 % було більше, ніж в контролі ($p<0,05$).

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

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

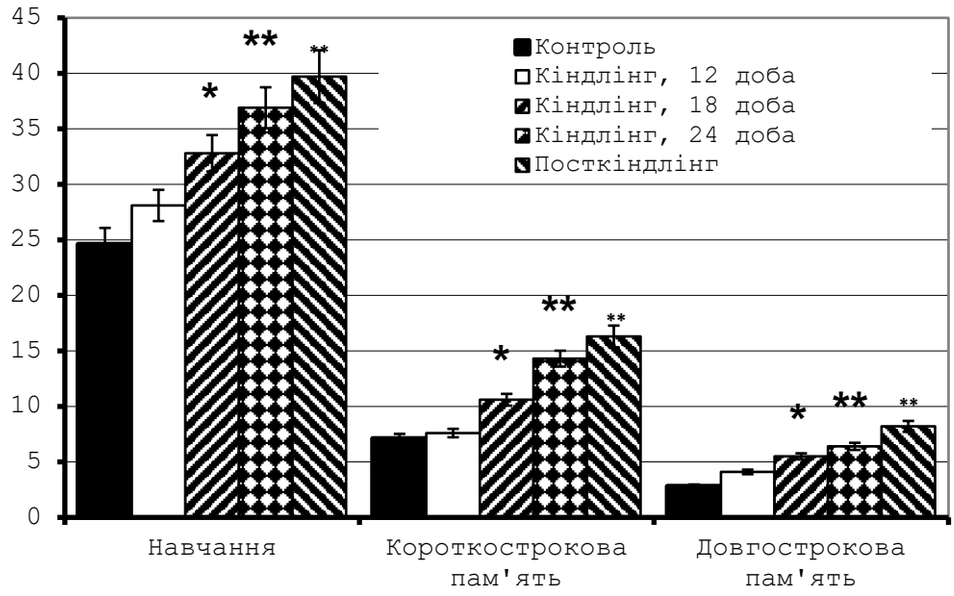

Рисунок 1

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

*Примітки: * - p<0.05 і ** - p<0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин; # - p<0.05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у кіндлінгових тварин (в усіх обчисленнях застосовували АНОВА + Ньюман-Куллз критерій).*

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

Відносні величини показника «збереження», який дозволяє оцінити вплив сполуки на збереження навику (енграми»), подані на рис. 2.

Досліджуваний показник під впливом ВТ та сумісного введення ВТ і ВПК був значно більше, ніж в контролі, у кіндлінгових щурів та в стадії посткіндлінга (p<0,05).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці формування ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення умовно-рефлекторної діяльності, що ми трактували як несудомний різновид поведінки, характерний для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу [18, 26, 27].

Мнестичні дисфункції при кіндлінзі виявляються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. Разом з цим прогресивно знижується

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

показник «збереження», який висвітлює динаміку формування мнестичних дисфункцій. В цьому плані цікаво, 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 [21, 23].

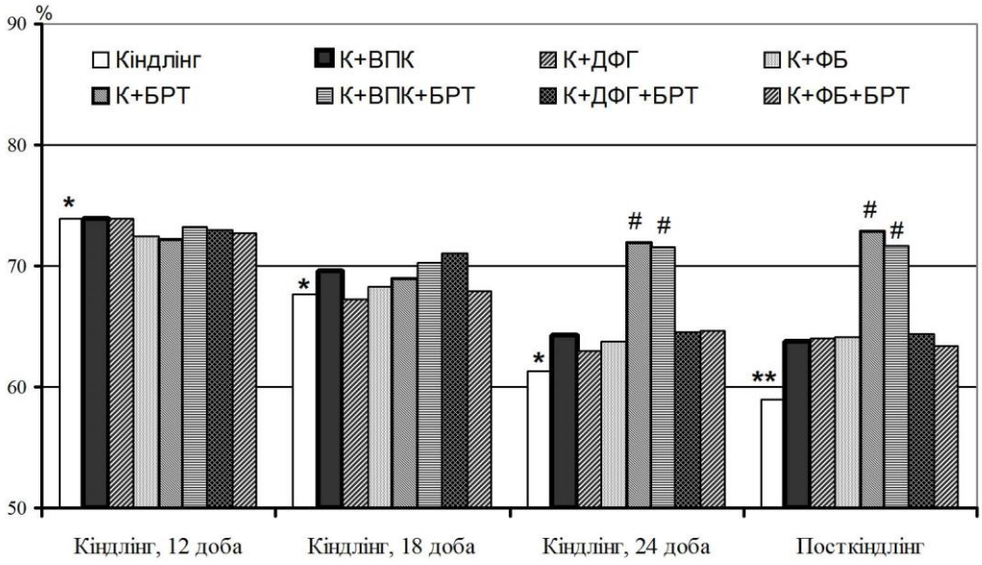

Рисунок 2

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

*Примітки: * – p<0.05 і ** – p<0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин; # – p<0.05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у кіндлінгових тварин (в усіх обчисленнях застосовували АНОВА + Ньюман-Куллз критерій)*

Відомо, що 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, 28]. Отримані раніше дані стосовно вираженості емоційної поведінки, її порушення в динаміці формування кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності та нейромедіаторних механізмів [18, 22-24] чітко співвідносяться з аналогічними даними стосовно досліджуваних аспектів мнестичних дисфункцій за модельних умов і також висвітлюють перспективні напрями

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

тестування корегуючих та/або відновлювальних ефектів за умов клініки [29].

Отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію мнестичних розладів в разі сумісного застосування ВПК з ВТ. Меншу ефективність корекції було виявлено в разі застосування ВТ. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних мнестичних розладів відзначено після введення ВПК.

Доведені нами факти свідчать про доцільність тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за умовно-рефлекторною поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів в разі сумісного застосування антидепресивних та протисудомних фармакологічних препаратів. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям ефективної патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції мнестичних розладів при хронічному судомному синдромі.

Висновки.

У щурів в динаміці формування ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення умовно-рефлекторної діяльності, що ми трактували як несудомний різновид поведінки, характерний для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу

Мнестичні дисфункції при кіндлінзі виявляються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. Разом з цим прогресивно знижується показник «збереження», який висвітлює динаміку формування мнестичних дисфункцій.

Отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію мнестичних розладів в разі сумісного застосування ВПК з ВТ. Меншу ефективність корекції було виявлено в разі застосування ВТ. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних мнестичних розладів відзначено після введення ВПК.

Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям ефективної патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції мнестичних розладів при хронічному судомному синдромі.

References:

[1] Вастьянов РС. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
[2] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

2019; 393(10172): 689-701.
[3] Kanner A. Evaluation and management of epilepsy today: introductory remarks. Semin Neurol. 2008; 28(3): 273-275.
[4] Manford M. Recent advances in epilepsy. J Neurol. 2017; 264(8): 1811-1824.
[5] Miller JM, Kustra RP, Vuong A, Hammer AE, Messenheimer JA. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, etiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. Drugs. 2008; 68(11): 1493-1509.
[6] Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wuu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. Neurology. 2009; 72(9): 793-799.
[7] Ruggiero SM, Xian J, Helbig I. The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? Curr Opin Neurol. 2023; 36(2): 86-94.
[8] 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.
[9] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34-41
[10] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2007; 38(1): 39-54
[11] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський 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
[12] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2008; 39(2): 47-57
[13] Шандра АА, Годлевский ЛС, Вастьянов РС, Паненко АВ. Влияние внутримозгового введения соматостатина и нейротензина на двигательные корреляты судорожной активности. Фізіологічний журнал. 1993; 39(5-6): 94-100
[14] Shandra AA, Godlevsky LS, Mazarati AM, Vovchuk SV, Servetsky KL, Vastyanov RS. Role of peptide factors in formation of epileptiform manifestations during picrotoxin-induced kindling in rats. Neurophysiology. 1993; 25(2): 99-102.
[15] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Mazarati AM. Anticonvulsive effects of neurotropin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome. Pathophysiology. 1995; 2(2): 167-171
[16] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Petrashevich VP, Vastyanov RS, Nikel B, Mikhaleva II. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotoninergic system in the development of anticonvulsive influences. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28(5): 521-526.
[17] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. Межд. неврол. журн. 2008: 56-68.
[18] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. … доктора філософії. Одеса. 2023: 221
[19] Вастьянов РС, Олійник АА, Кащенко ОА. Зміни поведінки щурів протягом

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

плавання при пілокарпінових судомах. Одеський медичний журнал. 2002; 6: 11-15.
[20] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28-33.
[21] 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.
[22] Kaptalan AO, Andreeva TO, Stoyanov OM, Ostapenko IO, Oliinyk SM. Comorbid disorders in posttraumatic and postsuccess epilepsy. Possibilities of therapy. Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol. 11, N3. – P. 113-120.
[23] Ostapenko IO. 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.
[24] 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
[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] 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.
[27] 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.
[28] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrucken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
[29] Ostapenko IO. 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.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).