

MEDICINE AND PHARMACY

Зміна емоційної поведінки в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності внаслідок сумісного введення вортіоксетину та протисудомних препаратів

Остапенко Ігор Олегович¹

¹ доктор філософії, доцент 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. Найбільший негативний асоційований зв'язок епілепсії надають супутні захворювання. Велика частина тягаря супутньої патології пов'язана з психічними розладами. Було проведено експериментальні дослідження та клінічні спостереження, присвячені нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином. Мета роботи – дослідження впливу сумісного введення вортіоксетину та протисудомних препаратів на вираженість емоційної поведінки щурів в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності. Отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці формування пікротоксин-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення емоційної поведінки. Емоційні розлади у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді поступового і непохитного зростання вираженості агресивно-захисної поведінки тварин. Максимальна вираженість емоційних розладів відмічалася у щурів в стадії посткіндлінгу. Автор впевнений, що отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію тестованих форм поведінки в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. Автор вважає отримані дані експериментальним підґрунтям ефективної патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції емоційних розладів при хронічному судомному синдромі.

Ключові слова: кіндлінг, пікротоксин, несудомна поведінка, емоційна поведінка, вортіоксетин, вальпроєва кислота, патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція.

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та більш-менш стійких психічних порушень [1-4]. Дослідження патогенетичних механізмів епілептогенезу є складним завданням, зважаючи на різний генез

MEDICINE AND PHARMACY

захворювання [1, 6], складні ланцюгові реакції надмірного розповсюдження збудження по нервовій системі і по всьому організму в цілому [2, 5] із залученням нейромедіаторних зрушень [5, 7, 8], гіперактивації системи збуджуючих амінокислот [2], ендогенних нейропептидів [9-15], генетичних вад [16], цитокінового каскаду [17, 18], запального синдрому [19-21] тощо, що тим не менше потребує додатково до з'ясування патогенетичних механізмів хронічного судомного синдрому ще й розробку та тестування ефективності комплексної патогенетично обґрунтованої методики пригнічення та/або запобігання судомних реакцій.

Негативний асоційований зв'язок епілепсії надають супутні захворювання, які суттєво погіршують якість життя та сприяють розвитку інвалідності [22]. Велика частина тягаря супутньої патології пов'язана з психічними розладами [23-25]. 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 [23, 25].

Було проведено експериментальні дослідження та клінічні спостереження, присвячені нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортиоксетином [26-28]. Для остаточного розуміння перспектив експериментальної картина мінімізації та/або усунення депресивних поведінкових проявів протягом інтеріктального періоду часу за умов хронічного епілептогенезу ми провели низку досліджень, за умов яких з'ясовували ефективність комплексної корекції несудомної поведінки кіндлінгових тварин.

Мета роботи – дослідження впливу сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість емоційної поведінки щурів в динаміці кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження 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). Дослідження 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

MEDICINE AND PHARMACY

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) [29]. Вираженість емоційної поведінки в тесті агресивно-захисної поведінки [27, 30] оцінювали після 18 введення ПКТ (стадія розвинутого хронічного судомного синдрому), після 24 введення ПКТ (завершений фармакологічний кіндлінг) та після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга (38 доба досліду, стадія посткіндлінгу) [31].

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

Отримані результати та їх обговорення.

На 18-й добі досліду на стадії розвинутого кіндлінгу середня вираженість емоційної поведінки у кіндлінгових щурів після сумісного введення ВПК з ВТ та НАЛ була суттєво меншою при порівнянні з відповідним показником у кіндлінгових щурів ($p < 0.05$; Рис. 1).

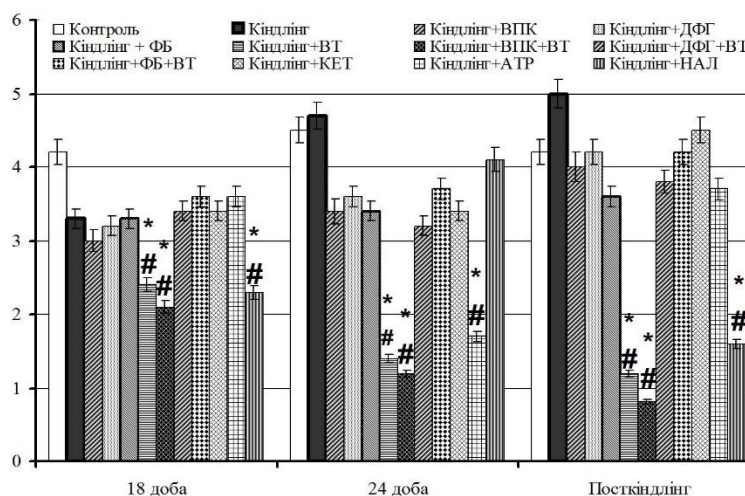


Рисунок 1

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

Примітки: * - $p < 0.05$ - 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)

MEDICINE AND PHARMACY

Величина досліджуваного показника у кіндлінгових щурів на 24-й добі досліду була в межах від 2.8–3.9 раза більшою при порівнянні з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ, сумісно вводили ВПК з ВТ та АТР (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 ВТ (в 4.2 раза), сумісно вводили ВПК з ВТ (в 6.25 раза) та АТР (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 [2, 32]. Обрана для дослідження з цією метою емоційна поведінка відповідає сформульованій концепції дослідження, оскільки саме такий різновид поведінкових порушень є характерним для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу [27, 28, 30, 32].

Емоційні розлади у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді поступового і непохитного зростання вираженості агресивно-захисної поведінки тварин при намаганнях взятті їх у долоні дослідників. Максимальна вираженість емоційних розладів відмічалася у щурів в стадії посткіндлінгу, незважаючи на 14-денний безін'єкційний період конвульсанту, що передував цьому.

Цікаво, що емоційна гіперактивація співпадає за періодами спостереження в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому з порушеннями позно-тонічної поведінки, формуванням мнестичних дисфункцій, розладами поведінки протягом плавання [27]. При цьому весь комплекс поведінкових зрушень ми розглядаємо в якості притаманних для інтеріктальних породів хронічної судомної активності проявів, вираженість яких демонструє прямим чи опосередкованим чином хвилеподібні динамічні взаємовідношення епілептичної та антиепілептичної систем, які сукупно детермінують вираженість іктальних та інтеріктальних процесів [3].

Отримані дані демонструють відновлення порушень емоційної 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

MEDICINE AND PHARMACY

порушень несудомної поведінки в стадії розвинутого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу та його холінергічний механізм у кіндлінгових щурів [27, 30]. При обговоренні цих 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 [3, 26].

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 в цій роботі дані узгоджуються з отриманими нами раніше позитивними результатами сумісного застосування ВПК з ВТ в аспекті відновлення когнітивних порушень на етапах розвинутого та сформованого ПКТ-індукованого кіндлінгу та посткіндлінгу [26, 27]. 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.

Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям ефективної патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції емоційних розладів при хронічному судомному синдромі. Обраній комплексній схемі фармакокорекції притаманний виражений саногенетичний вплив, що в разі подальшого ретельного дослідження матиме перспективу її клінічного впровадження у значного контингенту хворих на епілепсію з депресивними проявами поведінки.

Висновки.

У щурів в динаміці формування ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення емоційної поведінки.

Емоційні розлади у кіндлінгових щурів проявляються, починаючи з 18-го введення конвульсанту, у вигляді поступового і непохитного зростання вираженості агресивно-захисної поведінки тварин. Максимальна вираженість емоційних

MEDICINE AND PHARMACY

розладів відмічалася у щурів в стадії посткіндлінгу.

Емоційна гіперактивація співпадає за періодами спостереження в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому з порушеннями позно-тонічної поведінки, формуванням мнестичних дисфункцій, розладами поведінки протягом плавання.

Отримані дані доводять опіатергічний нейромедіаторний механізм формування порушень емоційної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу та його холінергічний механізм у кіндлінгових щурів.

Отриманий масив фактичних результатів свідчить про вдалу фармакологічну корекцію тестованих форм поведінки в разі сумісного застосування вальпроєвої кислоти з вортиоксетином.

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

References:

- [1] Вастьянов РС. Патологические механизмы эпилептической активности при хронической эпилепсии (экспериментальное исследование). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [2] Шандра АА, Годлевский ЛС, Брусенцов АИ. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт. 1999: 191.
- [3] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost, 2009: 99-120.
- [4] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet. 2019; 393(10172): 689-701.
- [5] Вастьянов РС. Вивчення патологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197.
- [6] 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
- [7] Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. Epileptic Disord. 2015; 17(3): 243-253.
- [8] Manford M. Recent advances in epilepsy. J Neurol. 2017; 264(8): 1811-1824.
- [9] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. Межд. неврол. журн. 2008: 56-68.
- [10] Шандра АА, Годлевский ЛС, Вастьянов РС, Паненко АВ. Влияние внутримозгового введения соматостатина и нейротензина на

MEDICINE AND PHARMACY

- двигательные корреляты судорожной активности. Физиологичний журнал. 1993; 39(5–6): 94–100
- [11] Godlevsky LS, Shandra AA, Mikhaleva II, Vastyanov RS, Mazarati AM. Seizure-protecting effects of kyotorphin and related peptides in animal model of epilepsy. Brain Res. Bull. 1995; 11: 55–57.
- [12] 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.
- [13] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Mazarati AM. Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome. Pathophysiology. 1995; 2(2): 167–171
- [14] 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
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Godlevsky LS, Shandra AA, Oleinik AA, Vastyanov RS, Kostyushov VV, Timschishin OL. TNF- α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum. Polish J Pharmacol. 2002; 54: 655–660.
- [18] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Oleinik AA, Konovalenko VL, Rapoport EN, Korobka NN. The role of TNF- α in amygdala kindled rats. Neurosci Res. 2002; 42: 147–153.
- [19] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34–41
- [20] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2007; 38(1): 39–54
- [21] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2008; 39(2): 47–57
- [22] Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. Neurology. 2009; 72(9): 793–799.
- [23] Литовченко ТА, Михайлов БВ. Депрессия и эпилепсия. НейроNews. 2008; 3: 45–50.
- [24] Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. Ann. Neurol. 2006; 59(1): 35–41.
- [25] 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.
- [26] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської

MEDICINE AND PHARMACY

- медицини. 2022; 2(95): 38-51.
- [27] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Вастьянов РС, Олійник АА, Кащенко ОА. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомах. *Одеський медичний журнал*. 2002; 6: 11-15.