

MEDICINE AND PHARMACY

Дослідження впливу сумісного введення вортіоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки у щурів в стадії посткіндлінгу

Остапенко Ігор Олегович¹

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

Анотація. Одним із найчастіших несудомних порушень, які зазвичай супроводжують клінічний перебіг епілепсії, є депресивний синдром. Досліджено патогенетичну роль порушень несудомної поведінки в динаміці кіндлінгової моделі епілептогенезу. Визначали ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції порушень несудомних різновидів поведінки шляхом окремого та сумісного введення протисудомних препаратів з антидепресантом вортіоксетином. Мета роботи – дослідження впливу сумісного введення вортіоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки щурів на етапі посткіндлінгу. В динаміці формування кіндлінгу в щурів реєструються порушення позно-тонічної поведінки, що зберігається на етапі посткіндлінгу. Доведено опіатергічний механізм формування порушень несудомної позно-тонічної поведінки в стадії посткіндлінгу, на протипагу превалюванню холінергічної нейротрансмісії при сформованому кіндлінзі. Автори вважають отримані дані експериментальним підґрунтям вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції постуральних 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.

Ключові слова: пікротоксин, посткіндлінг, позно-тонічна поведінка, вортіоксетин, вальпроєва кислота, патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція.

Одним із найчастіших несудомних порушень, які зазвичай супроводжують клінічний перебіг епілепсії, є депресивний синдром. Взаємозв'язок між епілепсією та депресією був відзначений ще 2400 років тому. За Гіпократом, «...меланхоліки зазвичай стають епілептиками, а епілептики меланхоліками. Визначальним чинником є напрямок розвитку хвороби: якщо вона контролює тіло – розвинеться епілепсія, якщо розум – меланхолія» [1].

MEDICINE AND PHARMACY

Поширеність депресії у пацієнтів з епілепсією варіює від 20 до 80% [2, 3]. Відомо також, що не лише пацієнти з епілепсією мають високий ризик розвитку депресивних розладів, але й пацієнти з первинними депресивними розладами також становлять групу високого ризику розвитку епілепсії. Крім того, формування депресивних розладів супроводжується значним зниженням ефективності лікування судомних порушень [4, 5].

Нашу увагу привернули епізоди поведінкових порушень протягом інтеріктальних періодів хронічного судомного синдрому [6-10]. Доведено патогенетичну значущість інтеріктальних поведінкових порушень при хронічному судомному синдромі [11, 12]. Досліджено патогенетичну роль порушень несудомної поведінки в динаміці кіндлінгової моделі епілептогенезу, рівно як за умов інших експериментальних моделей, які відтворюють невропатологічні стани [13, 14]. З фундаментальної точки зору нами встановлено різні нейропатологічні механізми поведінкових порушень упродовж різних стадій формування хронічної судомної активності при фармакологічному кіндлінзі [8-10, 12]. Ми також тестували ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції порушень несудомних різновидів поведінки шляхом окремого та сумісного введення протисудомних препаратів з антидепресантом вортиоксетином (ВТ) [16, 17].

Мета роботи – дослідження впливу сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки щурів на етапі посткіндлінгу.

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 в діапазоні від 0.9 до 1.1 мг/кг [7]. 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) [11]. Вираженість позно-

MEDICINE AND PHARMACY

тонічної поведінки [8] оцінювали після 14 діб після завершення кіндлінгу, цей інтервал часу, протягом якого щурам не вводили конвульсанту, вважається посткіндлінгом [18].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням критеріїв АНОВА та Ньюман-Куллз.

Отримані результати та їх обговорення.

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. 1).

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 ($p < 0.05$).

Таблиця 1

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

Групи щурів	Показники, які досліджуються					
	Положення передніх кінцівок	Рефлекс перевертання	Очні симптоми	Рогівковий рефлекс	Змушена поза	Тонус хвоста
1. Контроль, n=11	Лапи розставлені, n=9	Нормальний, n=10	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=10	Задні кінцівки відведені (ЗКВ), n=9	Нормальний, n=9
2. Кіндлінг, n=9	Лапи розставлені, n=6	Порушений, n=7#	Екзофтальм, n=6#	Відсутній, n=7#	ЗКВ, n=7	Підвищений, n=6#
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	Лапи розставлені, n=4	Порушений, n=5#	Екзофтальм, n=4#	Відсутній, n=5#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=4#
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	Лапи розставлені, n=4	Порушений, n=4#	Екзофтальм, n=3#	Відсутній, n=4#	ЗКВ, n=4	Підвищений, n=5#
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=5#	Екзофтальм, n=3#	Відсутній, n=4#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=4#
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=6	Нормальний, n=5@	Екзофтальм, n=1@	Нормальний, n=4@	ЗКВ, n=4	Нормальний, n=4@
7. Кіндлінг + ВПК+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Нормальний, n=5@	Екзофтальм, n=0@	Нормальний, n=5@	ЗКВ, n=5	Нормальний, n=5@
8. Кіндлінг + ДФГ+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Порушений, n=4#	Екзофтальм, n=4#	Відсутній, n=3#	ЗКВ, n=4	Підвищений, n=4#

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 1

9. Кіндлінг + ФБ+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=4	Порушений, n=3#	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=4#	ЗКВ, n=4	Підвищений, n=4#
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=4#	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=6#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=5#
11. Кіндлінг + АТР, n=8	Лапи розставлені, n=6	Порушений, n=3#	Екзофтальм, n=6#	Відсутній, n=5#	ЗКВ, n=4	Підвищений, n=5#
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	Лапи розставлені, n=7	Нормальний, n=7@	Екзофтальм, n=0@	Нормальний, n=8@	ЗКВ, n=7	Нормальний, n=7@

Рогівковий рефлекс був відсутній у 7 щурів із 9 ($p < 0.05$). Екзофтальм був у 6 щурів із 9, що переважало такий контрольний показник ($p < 0.05$). 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 ($p > 0.05$; Табл. 2).

Таблиця 2

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки у щурів в стадії посткіндлінгу (частина 2)

Групи щурів	Показники, які досліджуються				
	Захоплення передніми лапами	"Місток"	Утримання на "вертикальному стрижні"	Больовий рефлекс	Експлозивність
1. Контроль, n=11	n=10	n=6	n=0	2,88±0,16	n=0
2. Кіндлінг, n=9	n=6	n=8	n=2	1,26±0,09*	n=4#
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	n=4	n=5	n=2	1,41±0,11*	n=3#
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	n=5	n=4	n=3	1,37±0,13*	n=4#
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	n=4	n=5	n=2	1,19±0,12*	n=4#
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	n=4	n=2	n=1	2,33±0,19@@	n=1@
7. Кіндлінг + ВПК+ ВТ, n=6	n=5	n=3	n=0	2,54±0,21@@	n=0@
8. Кіндлінг + ДФГ+ ВТ, n=6	n=4	n=5	n=3	1,39±0,14*	n=4#
9. Кіндлінг + ФБ+ ВТ, n=6	n=5	n=4	n=3	1,17±0,11*	n=5#
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	n=5	n=5	n=4	1,39±0,13*	n=6#

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 2

11. Кіндлінг + АТР, n=8	n=6	n=4	n=4	1,43±0,16*	n=5#
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	n=7	n=4	n=0	2,71±0,24@@	n=0@

Примітки: * - $p < 0.05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з даними в контрольній групі (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).

Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста була в 2,3 раза менше, ніж в контролі ($p < 0.05$). 4 щура демонстрували експлозивну поведінку, що також відрізнялося від такого показника в контролі ($p < 0.05$).

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 у посткіндлінгових 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 введення КЕТ та АТР (групи № 10 і № 11).

Всі посткіндлінгові щури, яким вводили ВТ, демонстрували екстензорне положення передніх та задніх кінцівок. 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 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 ($p < 0.05$). Позу місток» були здатні утримати 2 щура із 6, а на верхівці вертикального стрижня утримався 1 щур із 6 – отримані в цих тестах показники були співставні з такими показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0.05$).

Середня вираженість больового синдрому була 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

MEDICINE AND PHARMACY

положення кінцівок. 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 ($p < 0.05$). У 5 із 6 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0.05$). Позу «місток» були здатні утримати 3 щура із 6, а на верхівці вертикального стрижня не утримався жоден з щурів – отримані в цих тестах показники були співставні з такими у посткіндлінгових щурів без сумісного введення ВПК і ВТ ($p > 0.05$). Середня вираженість больового синдрому виявилася 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, яким увели НАЛ, демонстрували екстензорне положення тулубу. Тонус очних м'язів був нормальним у всіх щурів, що виявило розбіжності при порівнянні з таким показником у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0.05$). Ми реєстрували нормальні рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс у більшості щурів в стадії посткіндлінгу після введення НАЛ ($p < 0.05$ при порівнянні з таким показником у щурів без його введення). У 7 із 8 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у щурів в стадії посткіндлінгу ($p < 0.05$). Позу «місток» були здатні утримати 4 щура із 8, а на верхівці вертикального стрижня не утримався жоден з щурів – отримані в цих тестах показники були співставні з показниками у посткіндлінгових щурів ($p > 0.05$). Середня вираженість больового синдрому виявилася 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 НАЛ).

Отже, в динаміці формування кіндлінгу в щурів реєструються порушення позно-тонічної поведінки, що зберігається на етапі посткіндлінгу. Доведено опіатергічний механізм формування порушень позно-тонічної поведінки в стадії посткіндлінгу, на противагу превалюванню холінергічної нейротрансмісії при сформованому кіндлінзі. Ці дані свідчать про балансуючі системно-антисистемні взаємовідношення, дисбаланс яких при кіндлінзі дозволяє сформувати несудомні форми поведінки тварин в інтеріктальний період часу [19]. Отримані дані узгоджуються з аналогічними порушеннями поведінки за умов інших видів хронічного епілептогенезу [6-

MEDICINE AND PHARMACY

8], а також доповнюються виявленими нами за аналогічних умов мнестичних дисфункцій [9, 16].

Наші результати свідчать про ефективну фармакокорекцію порушень позно-тонічної поведінки при сумісному застосуванні ВПК з ВТ. При цьому ефективність застосованої схеми фармакокорекції зменшувалася при окремому введенні ВТ, а також внаслідок введення ВПК.

Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям вірно складеної схеми фармакологічної корекції постуральних розладів при епілептогенезі. 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 депресивними проявами.

Висновки.

В динаміці формування кіндлінгу в щурів реєструються порушення позно-тонічної поведінки, що зберігається на етапі посткіндлінгу.

Доведено опіатергічний механізм формування порушень несудомної позно-тонічної поведінки в стадії посткіндлінгу, на протипагу превалюванню холінергічної нейротрансмісії при сформованому кіндлінзі

Отримані дані є експериментальним підґрунтям вірно складеної схеми фармакологічної корекції постуральних розладів при епілептогенезі. 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 депресивними проявами.

References:

- [1] Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr.* 2005; 1: 21–27.
- [2] Литовченко ТА, Михайлов БВ. Депрессия и эпилепсия. *НейроNews.* 2008; 3: 45–50.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.

MEDICINE AND PHARMACY

- [6] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особенности эмоциональной поведенки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28-33.
- [7] Вастьянов РС. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [8] 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.
- [9] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [10] 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.
- [11] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ІК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [12] 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.
- [13] 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
- [14] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. Межд. неврол. журн. 2008: 56-68.
- [15] 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.
- [16] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 38-51.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.