

MEDICINE AND PHARMACY

Дослідження змін позно-тонічної поведінки при розвиненому кіндлінзі внаслідок сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами

Остапенко Ігор Олегович¹, Федоренко Тетяна Василівна²

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

² кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології; Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація. Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та стійких психічних порушень. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недиагностованими та нелакованими. Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений. Ми провели частину дослідів, присвячених нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортиоксетином. Мета роботи – дослідження вираженості позно-тонічної поведінки щурів внаслідок сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами на стадії розвиненого кіндлінгу. В щурів на стадії розвиненого пікротоксину-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення позно-тонічної поведінки, що є різновидом так званої несудомної поведінки, оскільки така поведінка є характерною для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу. На стадії розвиненого кіндлінгу щури демонструють порушення позно-тонічної поведінки з превалюванням в її структурі опіоїдних механізмів. Нам вдалося вдало провести фармакологічну корекцію позно-тонічної поведінки 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. Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ефектів сумісного введення вортиоксетину з вальпроєвою кислотою при клінічній маніфестації поведінкових порушень у хворих на епілепсію.

Ключові слова: кіндлінг, розвинений кіндлінг, інтеріктальний період, позно-тонічна поведінка, вортиоксетин, вальпроєва кислота, патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція.

MEDICINE AND PHARMACY

Епілепсія є тривалим, схильним до прогресування нервово-психічним захворюванням різної етіології, яке проявляється у вигляді пароксизмальних та стійких психічних порушень [1–5]. Клінічна симптоматика цього поліетиологічного захворювання характеризується різноманіттям соматичних та фізичних порушень, нейробіологічних та нейропсихологічних, патопсихологічних та соціальних проявів [6, 7].

Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [8–10].

Підхід до лікування депресії у хворих на епілепсію нині недостатньо розроблений [8, 11]. Опубліковано поодинокі роботи, присвячені застосуванню антидепресантів у пацієнтів з епілепсією та депресією [12]. Ми провели частину дослідів, присвячених нормалізації мнестичних порушень у кіндлінгових щурів та у хворих на посттравматичну епілепсію за умов сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортиоксетином (ВТ) [13–15]. Для остаточного розуміння перспектив експериментальної картина мінімізації 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 вираженості позно-тонічної поведінки щурів внаслідок сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами на стадії розвиненого кіндлінгу.

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 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 [1].

Виділяли 12 груп щурів залежно від роздільного та сумісного введення ВТ, вальпроєвої кислоти (ВПК), дифенілгідантоїн (ДФГ), фенобарбіталу (ФБ), а також налоксону (НАЛ), кетаміну (КЕТ) та атропіну (АТР) [16]. Дослідження

MEDICINE AND PHARMACY

позно-тонічної поведінки [17] здійснювали після 18 введення ПКТ (стадія розвиненого хронічного судомного синдрому).

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

Отримані результати та їх обговорення.

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

В усіх інших групах роздільне або сумісне введення ВТ з протисудомними препаратами не змінило вираженості досліджуваної позно-тонічної поведінки. У переважній більшості щурів був зареєстрований екзофтальм, що суттєво було більше, ніж в контролі ($p < 0,05$). Рогівковий рефлекс у більшості тварин був відсутнім. Задні кінцівки були відведеними у 4-5 з 6 щурів в кожній групі. Поодинокі щури були здатні утримати позу «місток». Середня вираженість больового синдрому в щурів означених груп була в 1,9-2,4 раза меншою при порівнянні з таким показником в контролі ($p < 0,05$).

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

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

MEDICINE AND PHARMACY

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

Таблиця 1

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

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=10	Нормальний, n=11	Екзофтальм, n=0	Нормальний, n=10	Задні кінцівки відведені (ЗКВ), n=10	Нормальний, n=11
2. Кіндлінг, n=9	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=8	Екзофтальм, n=8#	Відсутній, n=8#	ЗКВ, n=8	Підвищений, n=7#
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=4	Екзофтальм, n=3	Відсутній, n=4#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=4#
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=5#	ЗКВ, n=4	Підвищений, n=5#
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	Лапи розставлені, n=4#	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=5#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=5#
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=4#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=5#
7. Кіндлінг + ВПК+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=3	Порушений, n=4	Екзофтальм, n=3	Відсутній, n=4#	ЗКВ, n=6	Підвищений, n=4#
8. Кіндлінг + ДФГ+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=4#	Відсутній, n=5#	Задні кінцівки відведені, n=5	Підвищений, n=5#
9. Кіндлінг + ФБ+ ВТ, n=6	Лапи розставлені, n=5	Порушений, n=5	Екзофтальм, n=5#	Відсутній, n=5#	ЗКВ, n=5	Підвищений, n=5#
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	Лапи розставлені, n=7	Порушений, n=7	Екзофтальм, n=6#	Відсутній, n=7#	ЗКВ, n=6	Підвищений, n=7#
11. Кіндлінг + АТР, n=8	Лапи розставлені, n=8	Порушений, n=6	Екзофтальм, n=6#	Відсутній, n=6#	ЗКВ, n=7	Підвищений, n=6#
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	Лапи розставлені, n=8	Порушений, n=6	Екзофтальм, n=1@	Нормальний, n=5@	ЗКВ, n=7	Нормальний, n=5@

MEDICINE AND PHARMACY

Таблиця 2

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки в щурів на 18-й добі ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому (частина 2)

Групи щурів	Показники, які досліджуються				
	Захоплення передніми лапами	“Місток”	Утримання на “вертикальному стрижні”	Больовий рефлекс	Експлозивність
1. Контроль, n=11	n=9	n=8	n=0	2,82±0,12	n=0
2. Кіндлінг, n=9	n=7	n=9	n=1	1,14±0,06*	n=3
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	n=3	n=5	n=0	1,37±0,12*	n=2
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	n=3	n=4	n=0	1,22±0,12*	n=3
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	n=5	n=2	n=1	1,19±0,11*	n=4
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	n=5	n=4	n=2	1,36±0,14*	n=3
7. Кіндлінг + ВПК+ ВТ, n=6	n=6	n=5	n=3	1,32±0,08*	n=3
8. Кіндлінг + ДФГ+ ВТ, n=6	n=4	n=1	n=0	1,19±0,12*	n=4
9. Кіндлінг + ФБ+ ВТ, n=6	n=4	n=2	n=1	1,33±0,14*	n=4
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	n=7	n=4	n=3	1,29±0,13*	n=4
11. Кіндлінг + АТР, n=8	n=6	n=3	n=3	1,44±0,16*	n=4
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	n=5	n=3	n=3	2,61±0,21@@	n=0

Примітки: * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними в контрольній групі тварин (АНОВА + Ньюман-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).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів на стадії розвиненого ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення позно-тонічної поведінки, що є різновидом так званої несудомної поведінки, оскільки така поведінка є характерною для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу [18-21].

На стадії розвиненого кіндлінгу щури демонструють порушення позно-тонічної поведінки з превалюванням в її структурі опіоїдних механізмів. Отримані дані узгоджуються з аналогічними порушеннями поведінки за умов інших видів

MEDICINE AND PHARMACY

хронічного епілептогенезу [1, 2, 18, 19], а також доповнюються виявленими нами за аналогічних умов мнестичних дисфункцій [14, 22].

Нам вдалося вдало провести фармакологічну корекцію позно-тонічної поведінки в разі сумісного застосування ВПК з ВТ. Меншу ефективність корекції несудомної поведінки було виявлено в разі застосування ВТ. Найменшу ефективність ми відзначили після введення ВПК.

Отримані дані демонструють відновлення порушень несудомної поведінки в стадії розвиненого кіндлінгу в разі введення щурам налоксону, що доводить опіатергічний нейромедіаторний механізм формування порушень несудомної поведінки. Відзначимо, наприклад, 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 судомної епілептичної та антиепілептичної систем [4, 23–25].

Отримані в цій роботі дані узгоджуються з отриманими нами раніше позитивними результатами сумісного застосування ВПК з ВТ в аспекті відновлення когнітивних порушень на етапах розвиненого та сформованого ПКТ-індукованого кіндлінгу та посткіндлінгу [14, 26]. Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ефектів сумісного введення ВТ з ВПК при клінічній маніфестації поведінкових порушень в хворих на епілепсію.

Висновки.

В щурів на стадії розвиненого ПКТ-індукованого хронічного судомного синдрому виявляються порушення позно-тонічної поведінки, що є різновидом так званої несудомної поведінки, оскільки така поведінка є характерною для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу.

На стадії розвиненого кіндлінгу щури демонструють порушення позно-тонічної поведінки з превалюванням в її структурі опіоїдних механізмів.

Вдалося вдало провести фармакологічну корекцію позно-тонічної поведінки в разі сумісного застосування ВПК з ВТ. Меншу ефективність корекції несудомної поведінки було виявлено в разі застосування ВТ. Найменшу ефективність ми відзначили після введення ВПК.

Вважаємо отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ефектів сумісного введення ВТ з ВПК при клінічній маніфестації поведінкових порушень у хворих на епілепсію.

MEDICINE AND PHARMACY

References:

- [1] Вастьянов РС. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [2] Шандра АА, Годлевский ЛС, Брусенцов АИ. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт. 1999: 191.
- [3] Bertran F. Epilepsy today. Rev Infirm. 2018; 67(243): 14-16.
- [4] 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.
- [5] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet. 2019; 393(10172): 689-701.
- [6] Barry JJ, Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy. Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment. Ed. by Ettinger A., Kanner A. Philadelphia : Lippincott/Williams and Wilkins. 2001: 45-71.
- [7] 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
- [8] Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. Epilepsia. 2013; 54: 3-12.
- [9] Nestler EJ, Barrot M, Di Leone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron. 2002; 34(1): 13-25.
- [10] 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.
- [11] Cardamone L, Salzberg MR, O'Brien TJ, Jones NC. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? Br J Pharmacol. 2013; 168(7): 1531-1554.
- [12] Hamid H, Kanner AM. Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs? Epilepsy Behav. 2013; 26(3): 261-265.
- [13] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. Межд. неврол. журн. 2008: 56-68.
- [14] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 38-51.
- [15] 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.
- [16] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [17] 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.
- [18] Вастьянов РС, Олійник АА, Кашенко ОА. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомках. Одеський медичний журнал. 2002;

MEDICINE AND PHARMACY

- 6: 11-15.
- [19] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28-33.
- [20] Шандра АА, Годлевский ЛС, Маразати АМ. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения. Успехи физиологических наук. 1990; 21 (4): 50-68.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних 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.
- [24] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [25] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
- [26] 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.