

## MEDICINE AND PHARMACY

 DOI 10.51582/interconf.19-20.05.2024.040

# Концептуальний доказ ефективності сумісного введення вортіоксетину з протиепілептичними препаратами при експериментальному хронічному судомному синдромі: позитивний вплив комплексної патогенетичної фармакокорекції на вираженість процесів пам'яті та навчання

**Остапенко Ігор Олегович<sup>1</sup>,**

**Вастьянов Руслан Сергійович<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> доктор філософії, доцент кафедри загальної та клінічної  
патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;  
Одеський національний медичний університет; Україна

<sup>2</sup> доктор медичних наук, професор, завідувач 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 нестаточно дослідженими. Мета роботи – дослідження ефективності сумісного введення вортіоксетину з протисудомними препаратами в аспекті відновлення процесів навчання, короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів при кіндлінзі. Доведено, що у щурів зі сформованим кіндлінгом та на етапі посткіндлінгу реєструються виражені когнітивні розлади, що автори трактують як несудомний різновид поведінки, характерний для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу. Мнестичні дисфункції при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного судомного синдрому виявляються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті. Виявлені когнітивні порушення автори розглядають в якості доказу депресивних проявів, які формуються на етапі розвиненого хронічного судомного синдрому. Автори довели ефективну фармакологічну корекцію мнестичних розладів при сумісному застосуванні вальпроєвої кислоти з вортіоксетином. Меншу ефективність корекції було виявлено

## MEDICINE AND PHARMACY

в разі застосування вортіоксетину. Найменшу ефективність відзначено після введення вальпроевої кислоти. Автори висловлюють, що 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:**

*хронічний судомний синдром  
посткіндлінг  
навчання  
пам'ять  
мнестичні розлади  
депресивні прояви  
вортіоксетин  
вальпроева кислота*

---

## MEDICINE AND PHARMACY

Епілепсія – хронічне неврологічне захворювання, що супроводжується повторними поведінковими нападами [1]. Епілепсія демонструє термінові взаємозв'язки між іктальними (судомними) та інтеріктальними (несудомними) процесами, які детермінуються змінами активності епілептичної та антиепілептичної системами [1–3].

Частими є випадки коморбідної обтяженості епілепсії, незважаючи на етіопатогенез захворювання та його клінічну маніфестацію [4–12]. Доведено, що пацієнти з епілепсією мають високий ризик розвитку тривоги, депресії, розладів навчання та раптової смерті [13], причому ці депресивні розлади в пацієнтів з епілепсією часто залишаються недіагностованими та нелікованими [13–15]. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [16–18]. Депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання [19, 20].

Показано, що несудомні порушення поведінки реєструються у більшості (понад 75%) хворих на епілепсію і є частіше за все єдиним та провідним проявом вказаного захворювання [21, 22]. Доведені порушення різних типів моторної, емоційної, стереотипної, позно-тонічної, когнітивної та ін. поведінки за умов різних моделей хронічного судомного синдрому [23–27]. Проте, патогенетичні механізми вказаних розладів поведінки залишаються неостаточно дослідженими в динаміці формування хронічного епілептогенезу [5–7, 28–31], а питання стосовно патогенетично обумовленої корекції несудомних епілептиформних розладів поведінки не розглядається в аспекті комплексного лікування хронічного судомного синдрому [1, 14, 32].

Впевнені, що дослідження основних варіантів формування депресивних порушень поведінки при епілепсії є важливим завданням, на підставі якого можна буде покращити якість діагностики даного типу порушень поведінки. Подібні дослідження за експериментальних умов є дуже рідкими [16, 17], що буде корисним в аспекті вивчення патогенетичних механізмів виникаючих порушень поведінки.

При проведенні частини дослідів ми вирішили обрати в якості перспективної фармакологічної сполуки, яка на тлі традиційного протисудомного лікування сприятиме розвиткові антидепресивного ефекту за умов хронічного епілептогенезу,

## MEDICINE AND PHARMACY

мультиמודальний антидепресант вортиоксетин (ВТ), якому додатково до антидепресивного притаманні притотривожний та прокогнітивний ефекти, зниження обсесивності та компульсивності, а також суїцидальності [33].

Обов'язковим вважаємо патогенетичну обґрунтованість будь-якої схеми фармакологічної корекції хронічного судомного синдрому [1, 5-8, 28-32, 34, 35]. При цьому сумісне введення традиційних протиепілептичних препаратів та ВТ вважатиметься патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної форми епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

Маючи певні результати раніше проведених досліджень по з'ясуванню нейропатологічних механізмів несудомних форм поведінки за умов кіндлінг-спричиненої моделі хронічного епілептогенезу [36-38], ми перевірили власні ідеї стосовно ймовірності фармакокорекції виявлених порушень поведінки.

**Мета роботи** – дослідження ефективності сумісного введення вортиоксетину з протисудомними препаратами в аспекті відновлення процесів навчання, короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів при кіндлінзі.

**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) [39]. Вираженість умовно-рефлекторної активності щурів оцінювали після після 24 введення ПКТ (завершений кіндлінг) та після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга (38 доба дослідю, стадія посткіндлінгу) [40]. В означені інтервали

## MEDICINE AND PHARMACY

часу 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) [14].

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

### Отримані результати та їх обговорення.

Після 24-го введення ПКТ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось в 1,5 раза більшим, ніж такий же показник в контролі ( $p < 0,01$ , табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив вортиоксетину на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у кіндлінгових щурів**

Дослідні групи, застосовані сполуки	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1. Контроль, n=6	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Кіндлінг, n=6	36,9±3,3**	14,3±1,5**	6,4±0,6**
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	29,7±2,8#	10,6±1,1#	5,5±0,5*
4. Кіндлінг + ДФГ, n=6	33,5±3,2*	12,4±1,1*	5,9±0,5**
5. Кіндлінг + ФБ, n=6	31,2±2,9*	11,3±1,1*	5,8±0,6*
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	27,6±2,6#	8,3±0,8#	3,4±0,4#
7. Кіндлінг + ВПК+ВТ, n=6	26,6±2,6##	8,1±0,7#	3,2±0,4##
8. Кіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	31,6±3,1*	11,2±1,1*	4,8±0,5*
9. Кіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	29,5±2,8#	10,4±1,0#	5,1±0,5

Примітки:

- \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$  - суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в контрольній групі тварин.
- # -  $p < 0,05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ.
- ## -  $p < 0,01$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Куллз критерій).

У кіндлінгових щурів число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного

## MEDICINE AND PHARMACY

рефлексу, в 2,3 раза перевищувало відповідний контрольний показник ( $p < 0,01$ ). Показник суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи в 2,3 раза перевищував відповідний контрольний показник ( $p < 0,01$ ).

У кіндлінгових щурів, яким ввели ВПК, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 19,2 % менше, ніж в кіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Число суміщень УС і БС, необхідних у щурів цієї групи для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, було на 25,9 % меншим при порівнянні з таким показником у кіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Показник суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи відрізнялося від аналогічного показника у кіндлінгових щурів на 14,0 % ( $p > 0,05$ ).

У кіндлінгових щурів, яким вводили ДФГ та ФБ, кількість суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнялася з таким у кіндлінгових щурів на 9,2 %-15,4 % ( $p > 0,05$ ), але при цьому отримані показники суттєво перевищували аналогічні дані в контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ ). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 13,3 %-21,0 % та 7,8 %-9,4 %, відповідно ( $p > 0,05$ ), але при цьому вказані показники залишалися суттєво більшими при порівнянні з такими даними у інтактних щурів ( $p < 0,05$ ).

У щурів зі сформованим кіндлінгом, яким ввели ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 25,2 % меншим, ніж в кіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи була менше при порівнянні з такими даними у кіндлінгових щурів (в обох випадках  $p < 0,05$ ).

У кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ВПК та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 27,9 % меншим, ніж в кіндлінгових щурів ( $p < 0,01$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилось на 43,4 % менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів

## MEDICINE AND PHARMACY

( $p < 0,05$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи була вдвічі меншою, ніж у кіндлінгових щурів ( $p < 0,01$ ).

У кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ДФГ та ВТ, кількість суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнялася з таким у кіндлінгових щурів на 14,4 % ( $p > 0,05$ ), але при цьому залишалася суттєво більшою при порівнянні з аналогічним показником в контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ ). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 21,6 % та 25,0 %, відповідно ( $p > 0,05$ ), але при цьому вказані показники залишалися суттєво більшими, ніж у інтактних щурів ( $p < 0,05$ ).

У кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ФБ та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 20,1 % меншим, ніж у кіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилось на 27,2 % меншою порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи була на 20,3 % менше, ніж аналогічний показник у кіндлінгових щурів ( $p > 0,05$ ).

У щурів в стадії посткіндлінгу число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 61,4 % більше, ніж такий показник в контролі ( $p < 0,01$ , табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив вортиоксетину на тлі введення протисудомних препаратів на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у щурів стадії посткіндлінгу**

Дослідні групи, застосовані сполуки,	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1. Контроль, n=6	24,6±2,4	7,1±1,0	2,8±0,4
2. Посткіндлінг, n=6	39,7±3,6**	16,3±1,7*	8,2±0,7**
3. Посткіндлінг + ВПК, n=6	30,1±3,1#	10,9±1,1#	5,3±0,5#



## MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 2

4. Посткіндлінг + ДФГ, n=6	33,7±3,2*	12,1±1,1*	5,6±0,6*
5. Посткіндлінг + ФБ, n=6	32,4±3,2*	11,6±1,2*	5,8±0,6*
6. Посткіндлінг + ВТ, n=6	26,8±2,7##	7,8±0,8##	3,2±0,5##
7. Посткіндлінг+ВПК+ВТ, n=6	26,1±2,6##	7,9±0,9#	3,7±0,4##
8. Посткіндлінг + ДФГ+ВТ, n=6	31,2±3,1	11,1±1,1	5,5±0,5*
9. Посткіндлінг + ФБ+ВТ, n=6	30,6±3,1#	11,2±1,1	5,4±0,5

Примітки:

1. \* -  $P < 0,05$  - суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в контрольній групі тварин.
2. \*\* -  $P < 0,01$  - суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками в контрольній групі тварин.
3. # -  $p < 0,05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ.
4. ## -  $p < 0,01$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у кіндлінгових щурів, яким вводили ВТ (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Куллз критерій)

У посткіндлінгових щурів число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, в 2,3 раза перевищує відповідний показник в контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ ). Показник суміщень УС і БС у щурів цієї групи, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, в 2,9 раза перевищував відповідний контрольний показник ( $p < 0,01$ ).

У щурів в стадії посткіндлінгу, яким ввели ВПК, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 24,2 % меншим, ніж у посткіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, було на 33,1 % меншим при порівнянні з таким показником у щурів в стадії посткіндлінгу ( $p < 0,05$ ). Показник суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи відрізнявся від аналогічного показника у кіндлінгових щурів на 35,4 % ( $p < 0,05$ ).

У посткіндлінгових щурів, яким вводили ДФГ та ФБ, кількість суміщення УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнявся з таким у кіндлінгових щурів на 15,1 %-18,4 % ( $p > 0,05$ ), але при цьому отримані показники суттєво перевищували аналогічні дані в контрольних спостереженнях ( $p < 0,05$ ). Досліджувані показники, необхідні для виникнення



## MEDICINE AND PHARMACY

УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 25,8 %-28,8 % та 29,3 %-31,7 %, відповідно ( $p > 0,05$ ), але при цьому вказані показники також залишалися суттєво більшими при порівнянні з такими даними у інтактних щурів ( $p < 0,05$ ).

У щурів з посткіндлінгом, яким ввели ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 32,5 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів ( $p < 0,01$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи була значно менше відповідно таких даних у посткіндлінгових щурів (в обох випадках  $p < 0,01$ ).

У щурів в стадії посткіндлінга, яким сумісно ввели ВПК та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 34,3 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів без введення фармакологічних сполук ( $p < 0,01$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилась в 2,1 раза менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи була в 2,2 раза менше, ніж у посткіндлінгових щурів ( $p < 0,01$ ).

У посткіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ДФГ та ВТ, кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, розрізнялася з таким у щурів в стадії посткіндлінгу на 21,4 % ( $p > 0,05$ ). Досліджувані показники, необхідні для виникнення УРАУ через добу та через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, за вказаних умов розрізнялися з аналогічними показниками у посткіндлінгових щурів без введення фармакологічних препаратів на 31,9 % та 32,9 %, відповідно ( $p > 0,05$ ).

У посткіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ФБ та ВТ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилось на 22,9 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ). Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення умовного рефлексу, виявилась на 31,3 % менше порівняно з таким показником у посткіндлінгових щурів ( $p > 0,05$ ). Кількість

## MEDICINE AND PHARMACY

суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення умовного рефлексу, у щурів цієї групи була на 34,1 % менше, ніж аналогічний показник у кіндлінгових щурів ( $p > 0,05$ ).

Отже, під впливом окремого та сумісного введення ВТ та ВПК досягається ефект нормалізації процесу навчання, а також вираженості короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів на стадії посткіндлінгу. Також простежується тенденція підвищення ноотропної активності в разі сумісного введення ВТ та ВПК, але статистичної вірогідності ці показники не набувають.

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про прогресивне формування когнітивних розладів в динаміці відтворення ПКТ-спричиненої моделі хронічного судомного синдрому, а також на стадії посткіндлінгу, що ми трактували як несудомний різновид поведінки, характерний для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного епілептогенезу [14, 27, 38]. Це підтверджено в наших дослідженнях даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довготривалої пам'яті в динаміці кіндлінгу, починаючи з 18-го введення конвульсанту. Виражені мнестичні дисфункції ми розглядаємо в якості когнітивного компонента депресивного стану за умов хронічного епілептогенезу, що також співвідноситься з висновками про наявність когнітивних дисфункцій у хворих на епілепсію в якості підтвердження формування у них депресії [20]. Цікаво, що найбільш вираженим механізмом мнестичних дисфункцій на етапі завершеного кіндлінгу – активація холінергічної та блокування ГАМК-ергічної передачі стріатуму, на стадії посткіндлінгу – активація дофамінергічної нейротрансмісії [26, 39, 41].

Отримані дані свідчать про вдалу фармакологічну корекцію мнестичних розладів в разі сумісного застосування ВПК з ВТ у щурів за умов завершеного хронічного судомного синдрому та посткіндлінгу. Меншу ефективність корекції було виявлено в разі застосування ВТ. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних мнестичних розладів відзначено після введення ВПК.

Важливо розуміти механізм реалізації протисудомного, з одного боку, та захисного з точки зору відновлення мнестичних функцій, з іншого боку, вортиоксетину, для якого, додатково

## MEDICINE AND PHARMACY

до пригнічення процесу зворотного захоплення серотоніну, притаманним є афінність з п'ятьма підтипами серотонінових рецепторів – 5-НТ<sub>1A</sub>, 5-НТ<sub>1B</sub>, 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>3</sub> та 5-НТ<sub>7</sub>. Слід відзначити, що ВТ є більш селективним щодо 5-НТ<sub>1A</sub> рецептора – провідного підтипу серотонінових рецепторів, залучених до патогенетичних механізмів депресії [42]. Співставні з ВТ мнестичні ефекти за умов моделі хронічного судомного синдрому виявляла також ВПК, проте, ймовірно, по-перше, ці ефекти є наслідком протисудомної активності сполуки, а, по-друге, цікавим та оптимістичним, на наш погляд, є наявна тенденція підвищення вираженості мнестичної активності лікувального комплексу ВТ з ВПК за умов експериментального хронічного епілептогенезу. Звичайно, що наше припущення потребує подальшої перевірки на інших експериментальних моделях, які характеризують поведінкові депресивні стани при хронічній епілепсії, але перспектива отримання принципового результату варта цього.

Вважаємо отримані результати про значно більш виражене відновлення процесів навчання, показників коротко- та довготривалої пам'яті експериментальним обґрунтуванням вірно складеної та запропонованої схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів при хронічному судомному синдромі. Відзначимо ще раз, що виявлені когнітивні порушення цілком розглядаємо в якості доказу депресивних проявів, які формуються на етапі розвиненого хронічного судомного синдрому. Зауважимо, що навіть у такому лімітованому вигляді – антидепресант та протисудомний препарат – 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. Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція когнітивних розладів рівнопосилено буде спрямована на розвиток антидепресивного та протисудомного ефектів.

### **Висновки.**

У шурів зі сформованим кіндлінгом та на етапі посткіндлінгу реєструються виражені когнітивні розлади, що ми трактували як несудомний різновид поведінки, характерний для інтеріктальних періодів кіндлінг-спричиненого хронічного

## MEDICINE AND PHARMACY

епілептогенезу.

Мнестичні дисфункції при кіндлінг-спричиненій моделі хронічного судомного синдрому виявляються погіршенням процесу навчання та функціонування короткострокової пам'яті та збереження її енграми у довгостроковій пам'яті.

Виявлені когнітивні порушення цілком розглядаємо в якості доказу депресивних проявів, які формуються на етапі розвиненого хронічного судомного синдрому.

При сумісному введенні ВПК з ВТ було досягнуто виражену фармакологічну корекцію мнестичних розладів у щурів при завершеному хронічному судомному синдромі та посткіндлінзі. Меншу ефективність корекції було виявлено в разі застосування ВТ. Найменшу ефективність в меншій кількості досліджуваних мнестичних розладів відзначено після введення ВПК.

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.

Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція когнітивних розладів рівнопосилена буде спрямована на розвиток антидепресивного та протисудомного ефектів.

### References:

- [1] Вастьянов РС. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [2] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [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. Feng Ru Tang (Ed.). Singapore: Research Signpost; 2009. 99-120.
- [4] 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.
- [5] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та

## MEDICINE AND PHARMACY

- запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34-41
- [6] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2007; 38(1): 39-54
- [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] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2008; 39(2): 47-57
- [9] Godlevsky LS, Shandra AA, Oleinik AA, Vastyanov RS, Kostyushov VV, Timschishin OL. TNF- $\alpha$  in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum. Polish J Pharmacol. 2002; 54: 655-660.
- [10] Kaptalan AO, Stoyanov AN, Ostapenko IO, Kirchev VV, Yermuraki PP. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol. 11, N1. – P. 140-152.
- [11] Luijtelaar G., Vychrestyuk S., Verbeek G., Vastyanov R., Shandra A., Coenen A., Godlevsky L. The role of cytokines in absence epilepsy. The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen – Russian Federation Papers / [Eds. G. Luijtelaar, S. Chepurinov et al.]/. – Nijmegen : Nijmegen Univ. Press, 2004. – P. 199-215.
- [12] Shandra A. A., Godlevsky L. S., Vastyanov R. S., Oleinik A. A., Konovalenko V. L., Rapoport E. N., Korobka N. N. The role of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats. Neurosci. Res. – 2002. – Vol. 42. – P. 147-153.
- [13] Franks RP. Psychiatric issues of childhood seizure disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2003; 12: 551-565.
- [14] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [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] Barry J., Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In. Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment / Ettinger A, Kanner A. (eds). Philadelphia: Lippincott/Williams and Wilkins; 2001: 45-71.
- [17] Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. Current Opinion in Neurology. 2008; 21: 190-194.
- [18] 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.
- [19] Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Mood disorders in patients with epilepsy. Pharmacol. Rep. 2007; 59: 369-

## MEDICINE AND PHARMACY

- 278.
- [20] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393(10172): 689-701.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Вастьянов РС, Олійник АА, Кащенко ОА. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомогах. *Одеський медичний журнал*. 2002; 6: 11-15.
- [24] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. *Український медичний альманах*. 2009; 12(1): 28-33.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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
- [29] 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.
- [30] 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
- [31] 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.
- [32] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Межд. неврол. журн*. 2008: 56-68.



## MEDICINE AND PHARMACY

- [33] Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Шамакина ИЮ. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия. 2016; 26(4): 84–96
- [34] 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.
- [35] 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
- [36] 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
- [37] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 38–51.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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
- [41] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
- [42] Riga MS, Sánchez C, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. Neuropharmacology. 2016; 108: 73–81.