

MEDICINE AND PHARMACY

Дослідження впливу сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки у кіндлінгових щурів

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. У клінічній маніфестації епілепсії превалюють іктальні прояви. Доведено також наявність інтеріктальних, переважно поведінкових, порушень в клінічній картині хронічного судомного синдрому. Клінічна важливість останніх певний час не приймалася до уваги фахівцями, поки не було встановлено патогенетичну роль інтеріктальних поведінкових порушень за умов хронічного судомного синдрому. Ми провели частину дослідів, присвячених з'ясуванню патогенетичної значущості порушень поведінки за умов кіндлінг-індукованої форми хронічної судомної активності. Ми також намагалися визначити ефективність комплексної фармакокорекції позно-тонічної поведінки внаслідок сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортиоксетином. Мета роботи – дослідження впливу сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки кіндлінгових щурів. Доведено порушення позно-тонічної поведінки у кіндлінгових щурів. В структурі позно-тонічної поведінки в разі її дисфункції у кіндлінгових щурів превалюють холінергічні механізми. Внутрішньостріарна дисфункція також має виражений вплив на формування порушень позно-тонічної поведінки. Отримані дані доводять ефективну фармакокорекцію порушень позно-тонічної поведінки при сумісному застосуванні вальпроєвої кислоти з вортиоксетином. При цьому ефективність застосованої схеми фармакокорекції зменшувалася при окремому введенні вортиоксетину, а також внаслідок введення вальпроєвої кислоти. Автори вважають отримані результати експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ефектів сумісного введення вортиоксетину з вальпроєвою кислотою при наявності порушень поведінки у хворих на епілепсію.

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

У клінічній маніфестації епілепсії превалюють іктальні (судомні) прояви, які розвинулися внаслідок тривалого за часом процесу компрометації гальмівної ГАМК-ергічної

MEDICINE AND PHARMACY

нейротрансмісії, що в підсумку ініціює надмірне розповсюдження процесів збудження по всій нервовій системі [1–3]. Доведено також наявність інтеріктальних, переважно поведінкових, порушень в клінічній картині хронічного судомного синдрому [4–6]. Клінічна важливість останніх певний час не приймалася до уваги фахівцями, поки не було встановлено патогенетичну роль інтеріктальних поведінкових порушень за умов хронічного судомного синдрому, їх інколи самостійну клінічну важливість при формуванні коморбідної патології за умов епілепсії, на що вкрай важливо з фундаментальної точки зору звернути увагу в діагностичному та прогностичному аспектах та розробити окремі схеми патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції означених поведінкових дисфункцій [1, 7–10].

Ми провели частину дослідів, присвячених з'ясуванню патогенетичної значущості порушень поведінки за умов кіндлінг-індукованої форми хронічної судомної активності [9, 11, 12]. Позно-тонічна поведінка щурів виявилася однією із різновидів поведінки, порушення якої реєстрували в динаміці кіндлінгової моделі епілептогенезу [13]. Ми також намагалися визначити ефективність комплексної фармакокорекції позно-тонічної поведінки внаслідок сумісного застосування протисудомних препаратів з мультимодальним антидепресантом вортіоксетином (ВТ) [13–15].

Мета роботи – дослідження впливу сумісного введення вортіоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки кіндлінгових щурів.

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 хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ) підпороговою дозою в діапазоні від 0.9 до 1.1 мг/кг [5].

Виділяли 12 груп щурів залежно від роздільного та сумісного введення ВТ, вальпроєвої кислоти (ВПК), дифенілгідантоїну (ДФГ), фенobarбіталу (ФБ), налоксону (НАЛ), кетаміну (KET) та атропіну (АТР) [11]. Вираженість позно-

MEDICINE AND PHARMACY

тонічної поведінки [13] оцінювали після завершення кіндлінгу.

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

Отримані результати та їх обговорення.

У щурів із завершеним кіндлінгом позно-тонічна поведінка щурів характеризувалася екстензорним положенням передніх та задніх кінцівок тварин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (табл. 1).

Рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс були нормальними. Підвищений тонус очних м'язів кіндлінгових тварин причинив екзофтальм у 5 щурів із 9, що було значно більше, ніж в контрольній групі щурів ($p < 0,05$). У 7 щурів із 9 реєстрували знижений тонус 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 2 щура із 9, а на верхівці вертикального стрижня були здатні утриматися 4 щура із 9 – в обох тестах були отримані статистичні розбіжності з аналогічними показниками у інтактних щурів ($p < 0,05$, табл. 2). Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста була на 48,9 % більше, ніж в контролі ($p < 0,05$). 4 щура демонстрували елементи експлозивної поведінки, що суттєво відрізнялося від такого показника в контролі ($p < 0,05$).

При дослідженні характеру позно-тонічних реакцій у кіндлінгових щурів з роздільним та сумісним введенням ВТ та протисудомних препаратів були зареєстровані такі ж самі поведінкові реакції, які виявилися тотожними з тими, що були відзначені у кіндлінгових щурів, в разі роздільного введення ВПК, ДФГ і ФБ (групи щурів № 3–6), сумісного введення ДФГ і ВТ, ФБ і ВТ (групи щурів № 8 і № 9), а також застосування КЕТ та НАЛ (групи щурів № 10 і № 12).

Позно-тонічна поведінка кіндлінгових щурів, яким сумісно ввели ВПК та ВТ, характеризувалася переважним екстензорним положенням передніх та задніх кінцівок тварин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки передні кінцівки були розставлені (табл. 1).

У переважної кількості кіндлінгових тварин після введення ВПК і ВТ рефлекс перевертання та рогівковий рефлекс були нормальними. Екзофтальм реєстрували лише в 1 щура, що мало статистичні розбіжності з таким показником у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних сполук ($p < 0,05$). У 5 із 6 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно більше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

MEDICINE AND PHARMACY

Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утриматися 4 щура із 6, а на верхівці вертикального стрижня жодна з тварин не виявила здатності утриматися – в обох тестах були отримані статистичні розбіжності з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів ($p<0,05$, табл. 2). Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста була на 30,5 % менше порівняно з аналогічним показником у кіндлінгових щурів ($p<0,05$).

Таблиця 1

Вплив сумісного введення вортиоксетину та протисудомних препаратів на вираженість позно-тонічної поведінки у кіндлінгових щурів

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

MEDICINE AND PHARMACY

Таблиця 2

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

Групи щурів	Показники, які досліджуються				
	Захоплення передніми лапами	"Місток"	Утримання на "вертикальному стрижні"	Больовий рефлекс	Експлозивність
1. Контроль, n=11	n=7	n=7	n=0	2,58±0,12	n=0
2. Кіндлінг, n=9	n=7	n=2#	n=4#	3,84±0,21*	n=4#
3. Кіндлінг + ВПК, n=6	n=4	n=3	n=3#	3,21±0,26	n=2
4. Кіндлінг +ДФГ, n=6	n=5	n=2#	n=3#	3,76±0,22*	n=3#
5. Кіндлінг + ФВ, n=6	n=5	n=3	n=3#	3,52±0,23*	n=4#
6. Кіндлінг + ВТ, n=6	n=4	n=3	n=2	3,16±0,23	n=3
7. Кіндлінг + ВПК+ ВТ, n=6	n=2	n=4@	n=0@	2,67±0,17@@	n=1
8. Кіндлінг + ДФГ+ ВТ, n=6	n=6	n=3	n=4#	3,66±0,23*	n=4#
9. Кіндлінг + ФВ+ ВТ, n=6	n=5	n=3	n=3#	3,63±0,21*	n=5#
10. Кіндлінг + КЕТ, n=8	n=7	n=3	n=4#	3,57±0,24*	n=4#
11. Кіндлінг + АТР, n=8	n=2	n=5@	n=0@	2,51±0,22@@	n=0@
12. Кіндлінг + НАЛ, n=8	n=6	n=3#	n=3#	3,49±0,23*	n=5#

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

Після введення кіндлінговим щурам АТР (група № 11) у 2 щурів із 8 передні кінцівки були розставлені, а у 6 щурів із 8 задні кінцівки були відведені після того, як щурів було розміщено в центрі горизонтальної площадки. 6 щурів із 8 повільно приймали нормальне положення тіла при їх перевертанні на бік.

Рогівковий рефлекс був нормальним у 5 щурів із 8. Екзофтальм реєстрували лише в 1 щура, що мало статистичні розбіжності з таким показником у кіндлінгових щурів без введення фармакологічних сполук ($p<0,05$). У 6 із 8 щурів цієї групи реєстрували нормальний тонус хвоста, що було значно

MEDICINE AND PHARMACY

більше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Горизонтальну позу («місток») при розташуванні передніх та задніх кінцівок на двох горизонтальних паличках були здатні утриматися 5 щурів із 8, а на верхівці вертикального стрижня жодна з тварин не виявила здатності утриматися – в обох тестах були отримані статистичні розбіжності з аналогічними показниками у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Середня вираженість больового синдрому при затисканні хвоста була на 34,6 % менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Жоден з щурів не демонстрував експлозивну поведінку, що також значно відрізнялося від такого показника у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у кіндлінгових щурів реєструються порушення позно-тонічної поведінки. Нагадаємо, що обраний для дослідження різновид несудомної поведінки та його розлади притаманні для кіндлінг-індукованої форми хронічного судомного синдрому і, як виявилось, реєструються не лише на стадії розвиненого кіндлінга, але й на стадії сформованого кіндлінг-синдрому.

Наші дані свідчать на користь превалювання холінергічних механізмів в структурі позно-тонічної поведінки в разі її дисфункції у кіндлінгових щурів, що відрізняється від механізму поведінкової дисфункції в стадії розвиненого кіндлінгу, коли домінували опіоїдні механізми. Отримані дані узгоджуються з аналогічними порушеннями поведінки за умов інших видів хронічного епілептогенезу [2, 4, 5, 13], а також доповнюються виявленими нами за аналогічних умов мнестичних дисфункцій [11, 14].

Отримані дані демонструють відновлення порушень несудомної поведінки у кіндлінгових щурів в разі введення щурам атропіну, що доводить холінергічний нейромедіаторний механізм формування порушень несудомної поведінки за вказаних умов досліду [13].

Наші дані висвітлюють також внутрішньостріарну дисфункцію в динаміці кіндлінгу, оскільки модуляції активності певних нейротрансмітерних систем стріатуму виявилася ефективною в нормалізації порушеної позно-тонічної поведінки. Отже, у кіндлінгових щурів реєструється функціональне підсилення холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів, що є також прикладом функціональної взаємодії епілептичної та антиепілептичної систем [1, 5, 6].

Отримані дані свідчать про ефективну фармакокорекцію порушень позно-тонічної поведінки при сумісному застосуванні

MEDICINE AND PHARMACY

ВПК з ВТ. При цьому ефективність застосованої схеми фармакокорекції зменшувалася при окремому введенні ВТ, а також внаслідок введення ВПК. Ці дані узгоджуються з позитивними результатами сумісного застосування ВПК з ВТ при відновленні мнестичних дисфункцій у кіндлінгових щурів [9, 14].

Зважаючи на виражену коморбідність епілепсії з депресивними проявами, важливим є питання, що потрібно лікувати в першу чергу – чи судомні реакції, чи ті коморбідні порушення, які суттєво погіршують клінічну маніфестацію основного захворювання. Вважаємо за потрібне погодитися з існуючою точкою зору стосовно необхідності та доцільності комплексної фармакологічної корекції [1, 5, 7]. Такий варіант фармакологічної корекції має бути патогенетично обґрунтованим [2, 5, 8, 11, 16]. При цьому акцент має бути зроблений на сумісному введенні протисудомних та антидепресивних фармакологічних препаратів. Таке припущення підтверджує наші дані, в яких чітко простежується тенденція відновлення порушених форм несудомної поведінки протягом інтеріктальний періодів хронічного судомного синдрому під впливом ВПК (в більшому ступені) та ФБ (в меншому ступені) [11].

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

Висновки.

У кіндлінгових щурів реєструються порушення позно-тонічної поведінки.

В структурі позно-тонічної поведінки в разі її дисфункції у кіндлінгових щурів превалюють холінергічні механізми. Внутрішньостріарна дисфункція також має виражений вплив на формування порушень позно-тонічної поведінки.

Отримані дані доводять 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.

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

References:

- [1] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая

MEDICINE AND PHARMACY

- дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [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] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28-33.
- [5] Вастьянов РС. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [6] 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.
- [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] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. Межд. неврол. журн. 2008: 56-68.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [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, 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.
- [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] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34-41