

**MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES:
INNOVATIONS OF THE FUTURE**

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-55>

**ЕФЕКТИ ПРОТИСУДОМНИХ ПРЕПАРАТІВ
НА ПРИСКОРЕНЕ ФОРМУВАННЯ
ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У МИШЕЙ**

Денисенко О. В.

асистент кафедри фізіології

Одеський національний медичний університет

Кашенко О. А.

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фізіології

Одеський національний медичний університет

Волохова Г. О.

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фізіології

Одеський національний медичний університет

Ляшенко С. Л.

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фізіології

Одеський національний медичний університет

Копйова Н. В.

кандидат медичних наук,

асистент кафедри фізіології

Одеський національний медичний університет

м. Одеса, Україна

Проблема виникнення і розвитку епілептичної активності (ЕПА) є сьогодні однією з таких, в рішенні якої збігаються інтереси як клініцистів, так і фахівців теоретичної науки [1-4]. Їхню увагу, останнім часом, привертає до себе феномен «резистентності» ЕПА щодо проводжуваного лікування. Слід зазначити, що вказаний аспект в епілептології є акту-

альним, оскільки йдеться про досить значний контингент хворих на епілепсію, у яких неможливо досягти контролю за судомними нападами [1].

Останніми роками значно розширилися уявлення про патофізіологічні механізми виникнення і розповсюдження надмірного збудження нейрональних систем мозку, що є основою його епілептизації. Цьому сприяло також встановлення ключової ролі, яку відіграє ендогенна гальмівна система, а також система збуджуючих амінокислот в механізмах розвитку, розповсюдження і пригнічення ЕпА [5]. Слід зазначити, що важливим, в базисних дослідженнях з вивчення патогенетичних механізмів епілептогенезу та хронічної ЕпА, в цілому, є застосування моделі кіндлінгу, яка є найадекватнішою до характерних проявів епілептогенезу, тривалий характер яких є наростанням епілептиформної активності, вираженням порушення активності рухових систем організму, збереженням високого ступеня збудливості утворень мозку в умовах відсутності епілептогенних дій тощо [2-4]. Відомо, кіндлінг є моделлю, яка частково віддзеркалює клінічну скроневу мезіальну форму епілепсії. Кіндлінг розглядають як можливий універсальний механізм, що полягає в основі епілептогенезу не лише за умов досліду, але й такий, що притаманний мозку людини [4, 6].

Недостатнє дослідження патогенезу епілептичного синдрому є однією з причин незадовільного стану справ при лікуванні хворих на епілепсію. Тому розробку нових та удосконалення старих методів фармакологічної терапії потрібно здійснювати на базі адекватного моделювання ЕпА, коли у повної мірі відтворюються патогенетичні механізми епілептичного синдрому. Потрібно пам'ятати, що пошук нових препаратів з нейропротекторними та противосудомними властивостями вимагає багато матеріальних та часових витрат. На сьогоднішній день для сучасної практичної медицини актуально в умовах нових моделей ЕпА проведення додаткових досліджень препаратів, які успішно використовуються для корекції, чи для профілактики нейропатології.

Метою наших досліджень було вивчення впливу введення пікамілону та комбінованого препарату вальпроату натрію та вальпроєвої кислоти (10:1) на особливості поведінки дорослих мишей при формуванні швидкого пентилентеразолового (ПТЗ) кіндлінгу.

Експериментальна частина роботи була виконана на 44 самцях білих безпородних мишей масою від 15 до 30 грам в умовах хронічного експерименту. Тваринам внутрішньочеревно (в/оч) вводили субконвульсивні дози ПТЗ протягом однієї години ($n = 32$). Конвульсант тваринам вводили у сумарній дозі не більш 85 мг/кг. Введення конвульсанту здійснювали кожні 10 хвилин в дозі 25 мг/кг при першій ін'єкції та в дозі 10 мг/кг при послідоючих. Частині експериментальних тварин

($n = 16$) та контрольних тварин ($n = 6$) за 30 хвилин до початку формування гострого періоду кіндлінгу та повторного введення фізіологічного розчину, у випадку контрольних мишей, вводили в/оч препарат «Пікамілон» (натрієва сіль N-нікотиноіл-ГАМК; «Консорціум – ПИК», Росія) в дозі 50 мг/кг, який є кон'югатом ніотинової кислоти і ГАМК. Були сформовані контрольні групи мишей, яким з таким же інтервалом часу вводили фізіологічний розчин. Мишам з контрольних груп ПТЗ вводили лише один раз в дозі 25 мг/кг через два тижня після ін'єкцій фізіологічного розчину. У гострий період формування ПТЗ кіндлінгу після кожної ін'єкції конвульсанту аналізували латентний період перших судомних проявів і інтенсивність судом за стандартною п'ятибальною шкалою [7]. Після закінчення гострого періоду формування кіндлінгу, протягом двохтижневого хронічного періоду через день у вечері оцінювали наявність чи відсутність судомних проявів у експериментальних мишей. Важкість судом при наявності патологічних м'язових скорочень оцінювали по стандартній п'ятибальній шкалі. Посткіндлінг формували шляхом введення субконвульсивної дози ПТЗ через 15 діб після проведення кіндлінгових ін'єкцій. Частині дослідних тварин без ($n = 8$) та із ($n = 8$) попереднім введенням пікамілоу за годину до введення тестуючої дози ПТЗ системно вводили комбінований препарат вальпроату натрію та вальпроєвої кислоти (10:1) (150 мг/кг). Аналізували особливості розвитку судомних реакцій.

Під час гострого періоду швидкого формування кіндлінгу протягом короткого часу відбувався поетапний розвиток клонічних судом з формуванням у 30 % тварин генералізованих клоніко-тонічних судом. При попередньому введенні пікамілоу у мишей спостерігали формування виключно періодів клонічних скорочень м'язів морди, голови та тулубу без розвитку тонічних компонентів. У таких мишей виявили зменшення інтенсивності судом у 1,5 рази відносно тварин без введення кон'югату ГАМК. При дослідженні латентного періоду перших судомних проявів не виявили значних коливань цього показника протягом формування кіндлінгу. Як в групі без попереднього введення пікамілоу, так і з його введенням зареєстрували поступове зменшення латентного періоду. При спостереженнях за тваринами під час хронічного двохтижневого періоду зареєстрували збереження рівня судомної готовності. Застосування пікамілоу виявило його протекторний протисудомний вплив і під час формування хронічного періоду кіндлінгу.

В нашому дослідженні ми також вивчали можливості лікувальної корекції хронічного посткіндлінгового стану за допомогою препарату моделюючого гальмівну та збуджуючу синаптичну передачу у корі головного мозку. Для цього через два тижні після закінчення гострого періоду за одну годину до моделювання посткіндлінгу частині мишей з

та без попереднього введення пікамілону вводили комбінований препарат вальпроата натрія та вальпроєвої кислоти у максимальнo-лікувальній дозі. Однократне введення препарату вальпроєвої кислоти у 25 % мишей призвело до зниження інтенсивності судом у відповідь на тестуючу дозу ПТЗ відносно тварин тільки с кіндлінгом. При введенні комбінованого препарату ні в одному випадку не відбувалося розвитку генералізованих клоніко-тонічних судом, а сумарний час генерації судомних форм поведінки знизився. Зареєстрували значне збільшення латентного періоду перших судомних проявів. Середня тривалість цього показнику збільшувалася у 2,4 рази відносно тварин тільки с кіндлінгом. У тварин, яким вводили і пікамілон, і препарат вальпроєвої кислоти зареєстрували найбільш виражені достовірні зміни досліджувальних показників. Середня інтенсивність зареєстрованих судом у таких мишей була у три рази меншою відносно тварин без введення лікувальних препаратів. Латентний період збільшувався у 2,7 рази відносно тварин тільки с кіндлінгом.

Таким чином, ми показали можливість використання нової моделі хронічної епілепсії – швидкого ПТЗ кіндлінгу – для проведення дослідження нейропротекторних та лікувальних ефектів фармакологічних препаратів. В дослідженні було показано антисудомний вплив системного однократного введення препаратів пікамілону та вальпроєвої кислоти під час формування хронічного періоду швидкого ПТЗ кіндлінгу.

Література:

1. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). Москва: ООО Медицинское информационное агентство. 2002. 415 с.
2. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: АстроПринт. 1999. 275 с.
3. Coppola A., Moshé S. L. Animal models. *Handb. Clin. Neurol.* 2012. № 107. P. 63-98.
4. Morimoto K., Fahnestock M., Racine R. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog. Neurobiol.* 2004. № 73. P. 1–60.
5. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci.* 2015. Vol. 18. № 3. P. 367–372.
6. Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2012. Vol. 9. № 9. P. 37–39.
7. Шандра А. А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16. Москва, 1985. 45 с.