

---

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

---

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту

***ВІСНИК***  
***МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ***

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних  
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)  
Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

**№ 2 (99)**  
**(квітень - червень)**

---

Одеса 2023

---

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

*О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)*

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту  
м. Одеса, вул. Канатна, 92  
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63  
e-mail [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.06.2023 р.. Підписано до друку 26.06.2023 р Формат 70×108/164  
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .  
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999  
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005

*О. А. Кащенко, С. Л. Ляшенко, О. М. Стоянов, К. О. Талалаев, Л. М. Заяць<sup>1</sup>, В. Л. Бербек,  
Д. А. Волощук, А. О. Громадченко*

## **ВПЛИВ ФРОНТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ КОРИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ НА ФОРМУВАННЯ НЕСУДОМНИХ ФОРМ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПІЛОКАРПІН- ІНДУКОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗІ**

Одеський національний медичний університет,  
<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

### **Authors' Information**

Кащенко О.А. <https://orcid.org/0000-0002-3169-6691>

Стоянов О.М. <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

Талалаев К.О. <https://orcid.org/0000-0003-2582-579X>

Заяць Л.М. <https://orcid.org/0000-0003-3265-1273>

Волощук Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-9090-5724>

**Summary.** Kashchenko O. A., Lyashenko S. L., Stoyanov O. M., Talayev K. O., Zayats L. M.<sup>1</sup>, Berbek V. L., Voloshchuk D. A., Hromadchenko A. O. **FRONTAL CORTEX INFLUENCE ON NON-CONVULSIVE BEHAVIOUR FORMATION IN CONDITIONS OF PILOCARPINE-INDUCED CHRONIC EPILEPTOGENESIS.** - Odessa National Medical University; <sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University; e-mail: [oll.reliable@gmail.com](mailto:oll.reliable@gmail.com). The cholinergic mechanisms role determination in epileptogenesis attracts the attention of researchers. Pilocarpine administration in rats contributes to chronic form of epileptiform activity development characterized by the presence of a pronounced acute stage and an interictal period - free from behavioral convulsive reactions. We consider the most important feature of the pilocarpine-induced seizures interictal period might be the change of various forms of nonconvulsive behavior. Attempts to investigate the animals' behavioral reactions details during the seizure-free interictal period, as well as to determine the mechanisms of similar types of behavior formation, are interesting. The purpose of the work is to investigate the motor, stereotypic and aggressive-defensive behavior of rats throughout the interictal period of pilocarpine-induced convulsive syndrome with a frontal cortex functional activity change. It was found that the severity of non-convulsive behavioral reactions in the interictal period during pilocarpine-induced chronic seizures is mostly determined by the frontal cortex functional state. At the same time, the frontal cortex hyperactivation is an important feature of pilocarpine-induced chronic epileptogenesis. The authors proved that when the frontal cortex is activated in rats, there is an increase in horizontal and vertical motor activity, as well as the expressiveness of emotional reactions in the "open field" test and the strengthening of the aggressive-defensive behavior. In conditions of this part of the cortex selective destruction the opposite behavioral effects are noted which confirms the important role of the frontal cortex in the interictal non-convulsive behavior formation. Observed behavioral effects during the frontal cortex functional activity modulation, according to the authors, indicate the reasonability of regulatory influences searching aiming forward this brain part to activate complex mechanisms aimed to pilocarpine-induced chronic epileptiform activity elimination.

**Key words:** pilocarpine, convulsive syndrome, chronic epileptogenesis, interictal period, non-convulsive forms of behavior, frontal cortex, pathogenetic mechanisms

**Реферат.** Кашенко О. А., Ляшенко С. Л., Стоянов О. М., Талалаєв К. О., Заяць Л. М., Бербек В. Л., Волошук Д. А., Громадченко А. О. **ВПЛИВ ФРОНТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ КОРИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ НА ФОРМУВАННЯ НЕСУДОМНИХ ФОРМ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗІ.** Увагу дослідників привертає з'ясування ролі холінергічних механізмів в епілептогенезі. застосування пілокарпіну щурам сприяє формуванню в них хронічної форми епілептиформної активності, що характеризується наявністю вираженої гострої стадії та інтеріктального періоду - вільного від поведінкових судорожних реакцій. Вважаємо найважливішою особливістю інтеріктального періоду пілокарпін-спричинених судом зміну різних форм несудомної поведінки. Цікавими постають намагання дослідити особливості поведінкових реакцій тварин протягом безсудомного інтеріктального періоду, а також визначити механізми формування подібних типів поведінки. Метою роботи є дослідження моторної, стереотипної та агресивно-захисної поведінки щурів в інтеріктальному періоду пілокарпін-спричиненого судомного синдрому при зміні функціональної активності фронтального відділу великих півкуль. Виявлено, що вираженість несудомних поведінкових реакцій в інтеріктальному періоді при пілокарпін-індукованих хронічних судамах суттєвим вином детермінується функціональним станом фронтального відділу кори великих півкуль. При цьому важливою особливістю пілокарпін-індукованого хронічного епілептогенезу є гіперактивація у більшості тварин фронтального відділу кори великих півкуль. Автори довели, що при активації фронтальної кори у щурів відзначається посилення горизонтальної, вертикальної рухової активності, а також виразності емоційних реакцій у тесті "відкрите поле" та підсилення вираженості агресивно-захисної поведінки. В умовах селективної деструкції даного мозку відзначаються протилежні поведінкові ефекти, що підтверджує важливу роль фронтального відділу кори великих півкуль у формуванні різних форм несудомної поведінки в інтеріктальному періоді. Простежені поведінкові ефекти при модуляції функціональної активності фронтальної кори великих півкуль та отримані дані, за думкою авторів, свідчать про доцільність пошуку регуляторних впливів на дане утворення головного мозку з метою ініціації складних механізмів, спрямованих на ліквідацію епілептиформної активності в умовах пілокарпін-спричинених хронічних судом.

**Ключові слова:** пілокарпін, судомний синдром, хронічний епілептогенез, інтеріктальний період, несудомні форми поведінки, фронтальна кора, патогенетичні механізми

**Вступ.** Увагу дослідників привертає з'ясування ролі холінергічних механізмів в епілептогенезі, оскільки критично малою є кількість експериментальних моделей хронічної епілептичної активності, які були би адекватними відповідному клінічному стану та дозволяли дослідити складні механізми епілептизації мозку [17, 20, 21].

Відомо, що внутрішньомігдалікове [18] або системне [20] введення різних М - холіноміметичних препаратів призводить до виникнення тривалих судом, які поєднуються з великим ушкодженням структур переднього мозку. Найбільш цікаві результати були отримані в подальших дослідженнях з використанням агоністу холінорецепторів – пілокарпіну. А саме, було виявлено, що як системне, так і внутрішньошлуночкове введення пілокарпіну великими дозами щурам і мишам, спричиняє поведінкові й електрографічні судомні прояви у тварин цих обох видів [7, 19, 22]. Істотним недоліком цієї моделі є висока летальність тварин – від 28 % [20] до 85 % у щурів лінії Spragne-Dowley, а за умови поєданого введення пілокарпіну і літію вона сягає 90-95 % [10]. Велика частина тварин гине протягом 1-24 год. після введення пілокарпіну у разі триваючого епілептичного статусу.

Доведено, що застосування пілокарпіну дозою 280 мг/кг щурам сприяє формуванню в них хронічної форми епілептиформної активності, що характеризується наявністю вираженої гострої стадії та інтеріктального періоду - вільного від поведінкових судорожних реакцій [3, 4]. Вважаємо найважливішою особливістю інтеріктального періоду пілокарпін-спричинених судом зміну різних форм несудомної поведінки. Інтеріктальний період нами ідентифікувався як період відсутності поведінкових судорожних реакцій. У цих умовах на

ЕЕГ відзначалася активація нейронів чорної речовини на тлі десинхронізації електричної активності в гіпокампі, що оцінюється нами як інтегральний показник активації антиепілептичної системи [5].

Отже, цікавими постають намагання дослідити особливості поведінкових реакцій тварин протягом безсудомного інтеріктального періоду, а також визначити механізми формування подібних типів поведінки.

**Мета роботи** – дослідити моторні, стереотипні та агресивно-захисні особливості поведінки щурів в інтеріктальному періоді пілокарпін-спричиненого судомного синдрому при зміні функціональної активності фронтального відділу великих півкуль.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Роботу з тваринами проводили, дотримуючись норм проведення дослідів, прийнятих комісією з етики проведення експериментальних досліджень ОНМедУ, та правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів. Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 60 щурах-самцях лінії Вістар статевозрілого віку масою від 180 до 250 г. З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші досліді.

Тваринам, наркотизованим кетаміном (2.0 мг/кг, в/оч), імплантували монополярні електроди (ніхромовий дріт, діаметр кінчика 0.10-0.15 мм, з лаковою ізоляцією, окрім кінчиків), також канюлі у фронтальну кору великих півкуль за координатами стереотаксичного атласу (- AP=2,4; L=0,8; H=1,2) [13]. З метою запобігання розвитку інфекції, тваринам щодня одноразово протягом 5 днів після операції вводили стрептоміцин дозою 30000 МО/кг (в/очер). Після операції тварин брали до досліді через 7-10 діб.

Активацію фронтальної ділянки кори великих півкуль здійснювали за допомогою її електричної стимуляції (60 Гц, 0.1 мс, 400-450  $\mu$ А, тривалість стимуляції - 1 с), а її деструкцію – введенням за допомогою мікроін'єктора "Hamilton" ("SGE", Австралія) розчину іботенової кислоти ("Sigma-Aldrich", Німеччина; 2,0  $\mu$ л).

Пілокарпін готували в розчині NaCl (p=7,4) безпосередньо перед початком досліджень і вводили внутрішньочеревно дозою 280 мг/кг. В окремій серії дослідів за 3 хв до ін'єкції пілокарпіну в/очер вводили атропін (50 мг/кг).

У тварин у інтеріктальному періоді пілокарпін-індукованих судом оцінювали поведінкові реакції. Спонтанну рухову активність тварин досліджували протягом 2 хв в тесті «відкритого поля» за методикою [1]. Визначали число пересічених квадратів відкритого поля, число вертикальних стійок, а також число заглядань в отвори в підлозі відкритого поля. Крім цього, визначали число елементів стереотипної поведінки і болосів при перебуванні в «відкритому полі».

Виразність агресивно-захисної поведінки оцінювали за характером поведінкової відповіді тварин на спробу взяття в руку і виражали в балах за шкалою [14].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньоман-Куллза. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Отримані нами результати досліджень, присвячені вивченню зміни рухової активності щурів в тесті «відкрите поле», після подразнення електричним струмом і селективного руйнування фронтального відділу кори великих півкуль, подані на Рис. 1. Щури з уведеним пілокарпіном перетинали в середньому 12-17 квадратів «відкритого поля», що було на 44% менше аналогічного показника в контрольних спостереженнях ( $P < 0,001$ ; Рис. 1, А). Після електричної стимуляції (ЕС) фронтальної кори тварини демонстрували перетинання  $21.40 \pm 2.35$  квадратів «відкритого поля», що було на 34% більше в порівнянні з аналогічними показниками

в щурів, яким вводили пілокарпін ( $P < 0.001$ ). Після деструкції фронтальної кори тварини перетинали в середньому 6-9 квадратів «відкритого поля», що було в 1.9 рази менше щодо відповідного показника в групі щурів із уведеним пілокарпіном ( $P < 0.001$ ; Рис. 1, А).

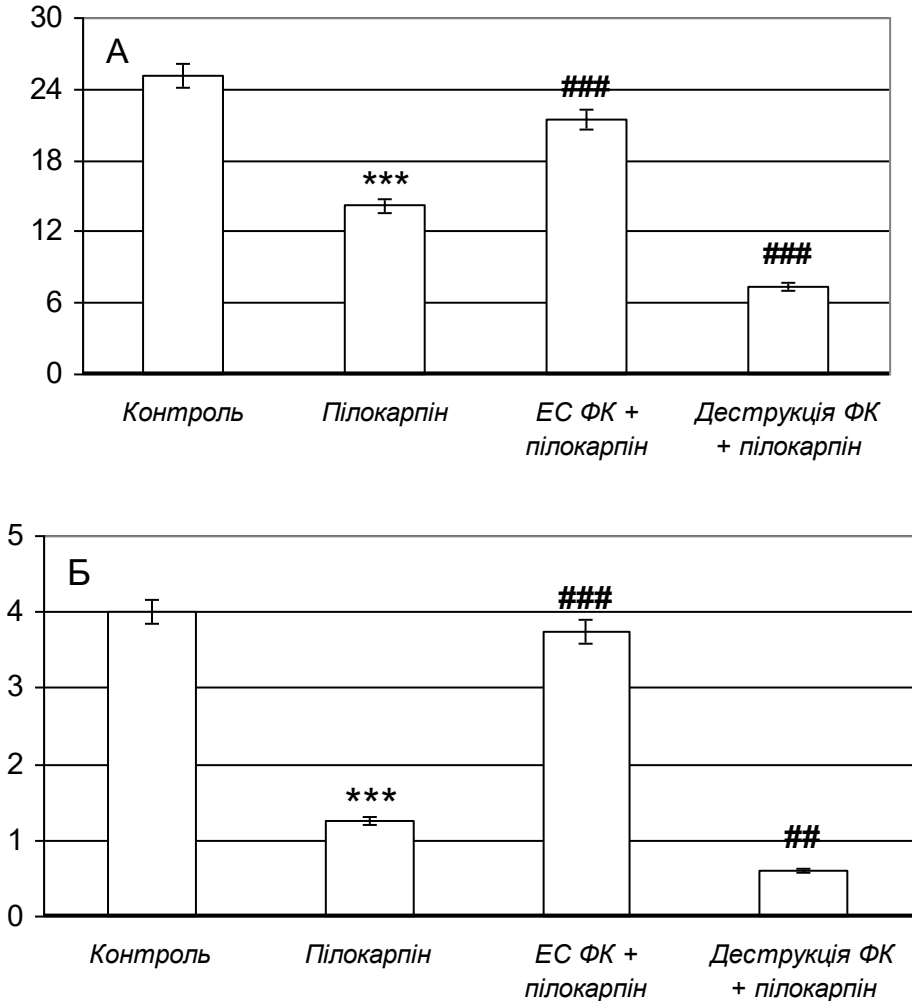


Рис. 1. Вплив активації (ЕС) та деструкції фронтального відділу кори (ФК) головного мозку щурів на кількість пересічених квадратів (фрагмент А) і вертикальних стійок (фрагмент Б), зареєстрованих в тесті «відкрите поле» в інтеріктальному періоді у щурів з пілокарпін- викликанною хронічною ЕпА.

Примітки: \*\*\* -  $P < 0.001$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

## -  $P < 0.01$ , ### -  $P < 0.001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів із уведеним пілокарпіном (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

Тварини контрольної групи демонстрували в середньому 4 стійки під час руху по «відкритому полю», переважно біля його стінок. Протягом інтеріктального періоду пілокарпін-викликаних судорог цей показник знизився майже в 3.2 рази порівняно з аналогічними даними в контрольних спостереженнях ( $P < 0.001$ ; Рис. 1, Б). У щурів, яким робили ЕС фронтальної кори великих півкуль, досліджувані показники склали  $3.74 \pm 0.28$  вертикальних стійок, що в 3 рази перевищувало відповідний показник, отриманий у щурів з пілокарпін-викликаними судорогами без активації фронтальної кори ( $P < 0.001$ ). Після руйнування фронтальної кори показники

вертикальної активності тварин в тесті «відкрите поле» зменшилися в 2 рази порівняно з аналогічними даними у щурів з пілокарпін-викликаними судорогами без руйнування фронтальної кори ( $P < 0.01$ ).

Інтактні щури до введення їм пілокарпіну заглядали в отвори в підлозі «відкритого поля» у середньому 2-4 рази протягом 2 хвилин. У інтеріктальному періоді пілокарпін-викликаних судорог даний показник склав  $1.05 \pm 0.26$ , що було в 2.6 рази менше, ніж у інтактних тварин ( $P < 0.05$ ; Рис. 2, А). Внаслідок активації фронтальної кори середнє число заглядань в отвори «відкритого поля» складало  $2.30 \pm 0.24$ , що в 2 рази перевищувало відповідний показник у щурів без активації фронтальної кори ( $P < 0.001$ ). Після руйнування фронтальної кори досліджуваний показник був у 2 рази менше в порівнянні з таким, котрий ми зареєстрували в інтеріктальному періоді у щурів із уведеним пілокарпіном ( $P < 0.01$ ; Рис. 2, А).

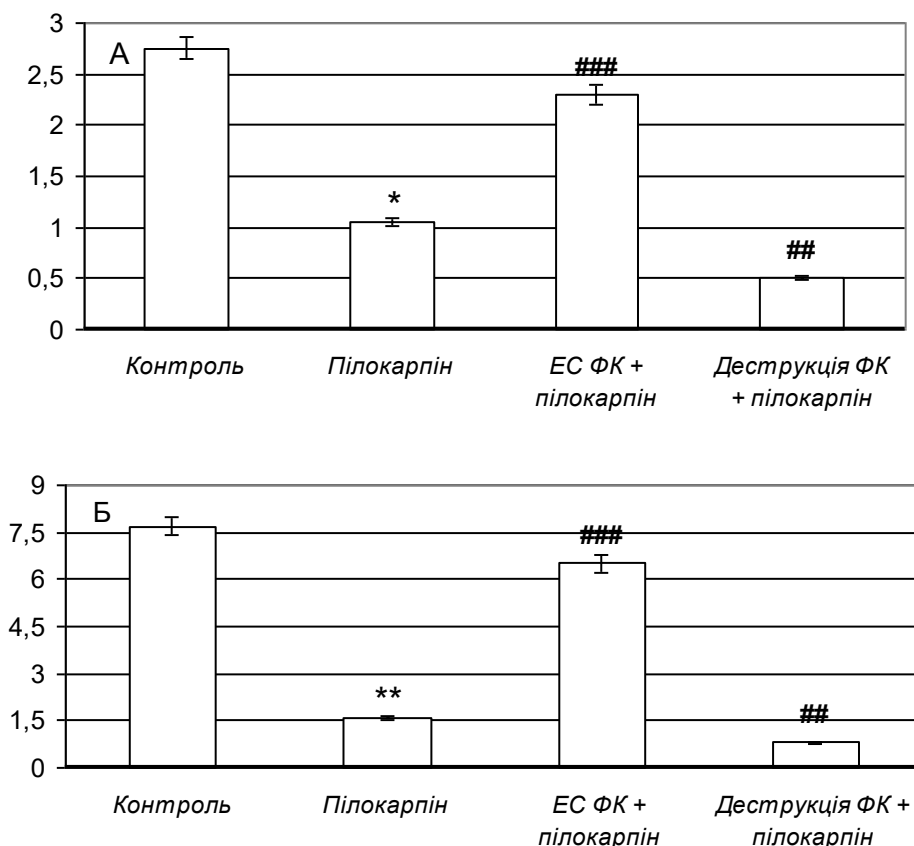


Рис. 2. Вплив активації (ЕС) та деструкції фронтального відділу кори (ФК) головного мозку щурів на кількість заглядань в отвори в підлозі (фрагмент А) і кількість епізодів грумінга (фрагмент Б), зареєстрованих в тесті «відкрите поле» в інтеріктальному періоді у щурів з пілокарпін-викликану хронічною ЕпА.

Примітки: \* -  $P < 0.05$ , \*\* -  $P < 0.01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

## -  $P < 0.01$ , ### -  $P < 0.001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів із уведеним пілокарпіном (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

Число епізодів грумінга у щурів контрольної групи складо  $7.70 \pm 1.80$ . В інтеріктальному періоді пілокарпін-викликаних судорог даний показник дорівнював  $1.60 \pm 0.38$ , що було в 4.8 рази менше щодо відповідного показника в контролі ( $P < 0.01$ ; Рис.

2, Б). Після ЕС фронтальної кори відзначалося зростання досліджуваного показника в 4 рази, а після її деструкції зниження в 2 рази в порівнянні з показниками контрольної групи ( $P < 0.01$ ; Рис. 2, Б).

Інтактні щури під час перебування в «відкритому полі» здійснювали в середньому 3-5 дефекацій. У щурів з пілокарпіновими судорогами в інтеріктальному періоді цей показник дорівнював  $1.73 \pm 0.46$ , що було в 2.8 разів менше, ніж у контролі ( $P < 0.05$ ; рис. 3.18). Після ЕС фронтального відділу кори великих півкуль щурів досліджуваний показник склав  $3.80 \pm 0.72$ , що в 2.2 рази перевищувало відповідний показник, отриманий у щурів у інтеріктальному періоді пілокарпін-викликаних судорог без активації фронтальної кори ( $P < 0.001$ ). У щурів з руйнуванням фронтальної кори досліджуваний показник був на 42% меншим щодо такого, отриманого у тварин без руйнувань відповідного відділу кори великих півкуль ( $P < 0.01$ ; Рис. 3).

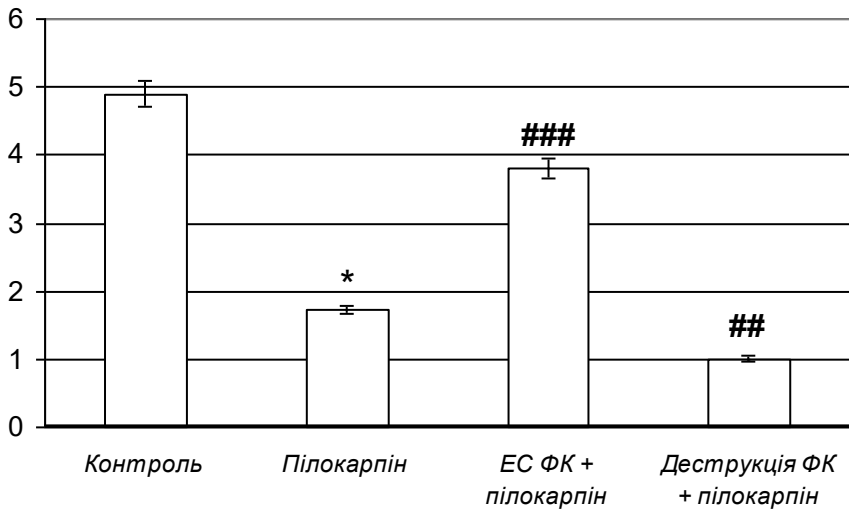


Рис. 3. Вплив активації (ЕС) та деструкції фронтального відділу кори (ФК) головного мозку щурів на кількість дефекацій у тесті «відкритое поле» у інтеріктальному періоді у щурів з пілокарпін-викликанною хронічною ЕпА.

Примітки: \* -  $P < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

## -  $P < 0.01$ , ### -  $P < 0.001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів із уведеним пілокарпіном (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

Наступні серії дослідів були присвячені вивчення ролі фронтального відділу кори великих півкуль у формуванні агресивно-оборонної поведінки в інтеріктальному періоді при пілокарпін-викликаних судорогах. Ці дані наведені на Рис. 4. При спробі узяття в руку щурів дослідної групи в інтеріктальному періоді 12 тварин не робили вираженого опору і продовжували нерухомо сидіти в куті камери. Ще у 5 тварин у відповідь на спробу узяття в руку виникали захисні реакції у виді відхилення від руки. Середня виразність агресивно-захисної поведінки у щурів після введення пілокарпіну склала  $0.14 \pm 0.10$  бали, що було в 4.8 рази менше відповідного показника у щурів контрольної групи ( $P < 0.05$ ; Рис. 4).

Після ЕС фронтальної кори середня виразність агресивно-оборонної поведінки у щурів після введення пілокарпіну склала  $2.70 \pm 0.24$  бали, що в 27 разів перевищувало відповідний показник у щурів без активації фронтальної кори ( $P < 0.01$ ). При спробі узяття в руку щурів с уведеним пілокарпіном після селективної деструкції фронтального відділу кори великих півкуль 9 тварин узагалі не робили опору і продовжували нерухомо сидіти в куті камери. Ще у 5 тварин у відповідь на спробу узяття в руку виникали оборонні реакції у вигляді відхилення від руки. Середня виразність агресивно-захисної поведінки в щурів після



введення пілокарпіну складала  $0.20 \pm 0.10$  бала, що практично не розрізнялося з таким показником у щурів без руйнування фронтальної кори (Рис. 4).

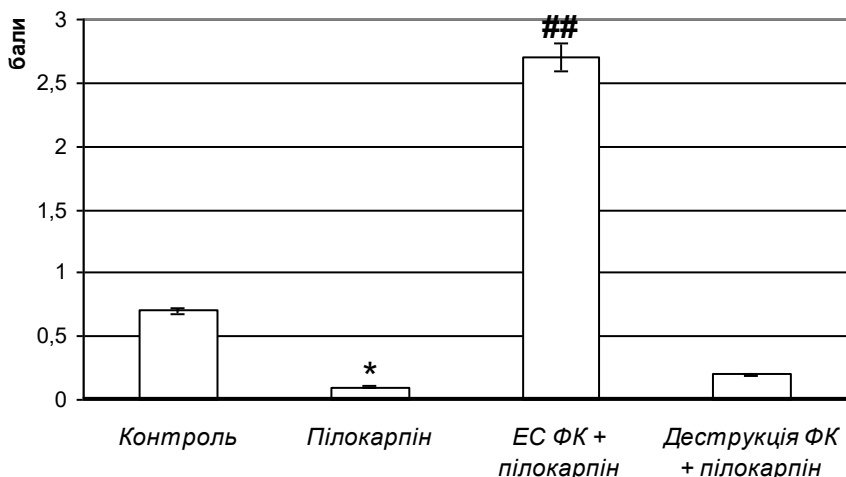


Рис. 4. Вплив активації (ЕС) та деструкції фронтального відділу кори (ФК) головного мозку щурів на виразність агресивно-оборонної поведінки в інтеріктальному періоді у щурів з пілокарпін-викликаного хронічного ЕпА.

Примітки: \* -  $P < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів контрольної групи (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

## -  $P < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними даними, зареєстрованими у щурів із уведеним пілокарпіном (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що вираженість несудомних поведінкових реакцій в інтеріктальному періоді при пілокарпін-індукованих хронічних судомою суттєвим вином детермінується функціональним станом фронтального відділу кори великих півкуль. Критичний аналіз отриманого масиву фактичних результатів в аспекті їх обговорення дозволяє виокремити наступні три розділи.

По-перше, важливим є те, що хронічні ЕпА, індукована пілокарпіном, надає можливість виділяти іктальні судомні моменти, а також інтеріктальні інтервали часу, протягом яких можливо досліджувати поведінку тварин. Однією з цікавих особливостей хронічного пілокарпін-індукованого епілептогенезу є саме інтеріктальний період, який характеризується певним зниженням активності просудомної епілептогенної системи та активацією антиепілептичної системи [6, 16]. При цьому відсутність судомних проявів за вказаних модельних умов надає можливість досліджувати поведінку тварин зі стійкою формою епілептизації мозку, що є унікальною можливістю з'ясування особливостей, динаміки формування, часу маніфестації, залежності від судомних епізодів та ін. несудомної поведінки протягом інтеріктального періоду, що можливо розглядати в якості діагностики наближення ймовірних судомних проявів в клінічних умовах [2].

По-друге, пілокарпін-спричинена модель епілептогенезу залишається однією з суперечливих моделей, оскільки існують дві протилежні точки зору стосовно патогенетичної ролі холінергічної системи при хронічному судомному синдромі. Подібність ефектів, що спостерігається при електростимуляційному кіндлінзі, спричиненому внутрішньомігдаліковими мікроін'єкціями карбахола, дозволяють припустити участь холінергічної системи в розвитку кіндлінга [23]. Показано також зниження активності холінергічної системи в ряді утворень мозку при кіндлінгових судомою [9], що може бути проявом компенсаторних механізмів, які впливають на рівень синтезу ацетилхоліну. З іншого боку, не виявлено змін активності ацетилхолінергічної системи при кіндлінзі [15]. Досить ймовірно, що зазначені зміни активності холінергічної системи є наслідком повторних судом і за

етіологічним фактором не зв'язані з процесом кіндлінга.

Разом з тим, одним з аргументів проти важливої ролі холінергічних механізмів у епілептогенезі донедавна залишався той факт, що антихолінергічні препарати не надають притисудомної дії [8]. Показано, що такі холінергічні речовини, як пілокарпін й ареколін, викликали зниження порога електрошокової стимуляції [24], а інгібітори холінестерази збільшували чутливість гризунів до дії різних конвульсантів - пентилентетразолу, пікротоксину, стрихніну [12]. В той же час, уведення таких агоністів М-холінорецепторів, як атропін і скополамін, не впливало суттєво на вираженість судом [8].

Наші дані впевнено доводять, що застосування пілокарпіну шурам сприяє формуванню в них хронічної форми епілептиформної активності, що характеризується наявністю вираженої гострої стадії та інтеріктального періоду - вільного від поведінкових судорожних реакцій [3].

По-третє, важливою особливістю пілокарпін-індукованого хронічного епілептогенезу є гіперактивація фронтального відділу кори великих півкуль. Раніше досліджували роль орбітальної кори в модуляції судорожної активності, що також підтверджує наявність масивного надходження низхідної імпульсації, в тому числі й до хвостатих ядер. Здається, варто більш точно визначитися з роллю рухових ділянок кори великих півкуль в опосередкуванні пілокарпін-спричиненої хронічної ЕпА. Тому ми і провели низку дослідів, присвячених вивченню ролі фронтального відділу кори великих півкуль в модуляції поведінки тварин протягом інтеріктального періоду пілокарпін-спричинених судорог. Фронтальна кора була обрана нами через наявність у даній ділянці неокортексу великої кількості холінергічних рецепторів, а також з урахуванням її важливої ролі у формуванні низхідних моторних команд [11].

Отримані дані свідчать про те, що виразність несудорожних поведінкових реакцій в інтеріктальному періоді при пілокарпін-викликаних судамах значним образом визначається функціональним станом фронтального відділу кори великих півкуль. Внаслідок активації фронтальної кори у щурів відзначається посилення горизонтальної, вертикальної рухової активності, а також виразності емоційних реакцій у тесті “відкрите поле” та підсилення вираженості агресивно-захисної поведінки.

Доведено, що у щурів в умовах селективної деструкції даного відділу кори великих півкуль відзначаються протилежні поведінкові ефекти, що підтверджує важливу роль фронтального відділу кори великих півкуль у формуванні різних форм несудомної поведінки в інтеріктальному періоді.

З огляду на саногенне значення інтеріктальних форм несудомної поведінки, а також їх ролі у механізмах припинення епілептогенезу, можливо припустити, що в цьому аспекті фронтальна кора грає швидше за все “пускове” значення в розвитку складних механізмів, спрямованих на ліквідацію епілептиформної активності в умовах пілокарпін-індукованих хронічних судом.

Таким чином, простежені поведінкові ефекти при модуляції функціональної активності фронтальної кори великих півкуль та отримані нами дані свідчать про доцільність пошуку регуляторних впливів на дане утворення головного мозку з метою ініціації складних механізмів, спрямованих на ліквідацію епілептиформної активності в умовах пілокарпін-спричинених хронічних судом.

### **Висновки**

1. Важливою особливістю пілокарпін-індукованого хронічного епілептогенезу є гіперактивація у більшості тварин фронтального відділу кори великих півкуль.

2. Вираженість несудомних поведінкових реакцій в інтеріктальному періоді при пілокарпін-індукованих хронічних судамах суттєвим чином детермінується функціональним станом фронтального відділу кори великих півкуль.

3. Внаслідок активації фронтальної кори у щурів відзначається посилення горизонтальної, вертикальної рухової активності, а також виразності емоційних реакцій у тесті “відкрите поле” та підсилення вираженості агресивно-захисної поведінки.

4. В умовах селективної деструкції даного відділу кори великих півкуль відзначаються протилежні поведінкові ефекти, що підтверджує важливу роль фронтального відділу кори великих півкуль у формуванні різних форм несудомної поведінки в

інтеріктальному періоді.

5. Фронтальна кора великих півкуль грає швидше за все “пускове” значення в розвитку складних механізмів, спрямованих на ліквідацію епілептиформної активності в умовах пілокарпін-індукованих хронічних судом.

6. Простежені поведінкові ефекти при модуляції функціональної активності фронтальної кори великих півкуль та отримані нами дані свідчать про доцільність пошуку регуляторних впливів на дане утворення головного мозку з метою ініціації складних механізмів, спрямованих на ліквідацію епілептиформної активності в умовах пілокарпін-спричинених хронічних судом.

### Література

1. Александрова Ж. Г., Суворов Н. Б., Шалин Ю. Н., Цыган В. Н. Индивидуальные особенности поведения, обучения и адаптации крыс к экстремальным воздействиям // Физиол. журн. - 1984. - Т. 70, №9. - С. 1294-1300.

2. Вастьянов Р. С. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому // Вісник Української медичної стоматологічної академії : Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, Вип. 4 (24), Ч. 1. – С. 191 - 197.

3. Кащенко О. А., Волохова Г. О., Талалаєв К. О. Пілокарпін-спричинені зміни біоелектрогенезу в корі та підкоркових структурах головного мозку // Актуальні питання транспортної медицини. – 2022. - №4(70). – С. 118-130.

4. Кащенко О. А., Волохова Г. О., Стоянов О. М., Дзигал О. Ф., Заяць Л. М. Вплив модуляції активності нейромедіаторних систем стріатуму на вираженість поведінки протягом плавання щурів при пілокарпін-індукованій хронічній судомній активності // Актуальні питання транспортної медицини. – 2023. - №1-2(71-72). – С. 281-231

5. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С., Мазарати А. М. Антиэпилептическая система // Успехи физиол. наук. - 1992. - Т. 23, №3. - С. 53 - 77.

6. Шандра О. А., Годлевський Л. С., Вастьянов Р. С. Подвійність функціональної посилки антиепілептичної системи в механізмах епілептизації кори головного мозку // Інтегративна антропологія. – 2003. – № 1. – С. 53-59.

7. Ahmed Juvala I.I., Che Has A.T. The evolution of the pilocarpine animal model of status epilepticus // Heliyon. – 2020. – Vol. 6, N7. e04557. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04557.

8. Akyuz E., Polat A.K., Eroglu E., Kullu I., Angelopoulou E., Paudel Y.N. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review // Life Sci. – 2021. – Vol. 265: 118826. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118826.

9. Engel A.G., Ohno K., Sine S.M. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction // Nat. Rev. Neurosci. – 2003. – Vol. 4, N5. – P. 339-352.

10. Löscher W. Single versus combinatorial therapies in status epilepticus: Novel data from preclinical models // Epilepsy Behav. – 2015. – Vol. 49. – P. 20-25.

11. Moroz V.M., Shandra O.A., Vastyanov R.S., Yoltukhivsky M.V., Omelchenko O.D. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016. – 722 p.

12. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology // Anesth Analg. – 2007. – Vol. 104, N3. – P. 575-581.

13. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995. - 299 p.

14. Post R.M., Squillace K.M., Pert A., Sass W. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures // Psychopharmacology (Berl). - 1981. - Vol. 72, N2. - P. 189-196.

15. Power A.E. Muscarinic cholinergic contribution to memory consolidation: with attention to involvement of the basolateral amygdale // Curr Med Chem. – 2004. – Vol. 11, N8. – P. 987-996.

16. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. 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. – P. 99-120.
17. Shishmanova-Doseva M., Georgieva K., Uzunova Y., Ioanidu L., Atanasova M., Nenchovska Z., Tchekalarova J. Pre- and Post-Endurance Training Mitigates the Rat Pilocarpine-Induced Status Epilepticus and Epileptogenesis-Associated Deleterious Consequences // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, N21:13188. doi: 10.3390/ijms232113188.
18. Turski W.A., Cavalheiro E.A., Schwarz M., Czuczwar S.J., Kleinrok Z., Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study // *Behav Brain Res*. - 1983. -Vol. 9, N3. - P. 315-335.
19. Turski W.A., Czuczwar S.J., Kleinrok Z., Turski L. Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats // *Experientia*. - 1983. - Vol. 39, N12. - P. 1408-1411.
20. Turski W.A., Cavalheiro E.A., Bortolotto Z.A., Mello L.M., Schwarz M., Turski L. Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis // *Brain Res*. - 1984. - Vol. 321, N2. - P. 237-253.
21. Turski L., Cavalheiro E.A., Czuczwar S.J., Turski W.A., Kleinrok Z. The seizures induced by pilocarpine: behavioral, electroencephalographic and neuropathological studies in rodents // *Pol J Pharmacol Pharm*. – 1987. – Vol. 39, N5. – P. 545-555.
22. Turski W.A. Pilocarpine-induced seizures in rodents - 17 years on // *Pol J Pharmacol*. – 2000. – Vol. 52, N1. – P. 63-65.
23. Wasterlain C.G., Jonec V. Chemical kindling by muscarinic amygdaloid stimulation in the rat // *Brain Res*. - 1983. - Vol. 271, N2. - P. 311-323.
24. Wikell C., Apelqvist G., Hjorth S., Kullingsjö J., Bergqvist P.B., Bengtsson F. Effects on drug disposition, brain monoamines and behavior after chronic treatment with the antidepressant venlafaxine in rats with experimental hepatic encephalopathy // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2002. – Vol. 12, N 4. – P. 327-336.

## References

1. Alexandrova Zh.G., Suvorov N.B., Shalin Yu.N., Tsygan V.N. Individual'nyye osobennosti povedeniya, obucheniya i adaptatsii krysa k ekstremal'nym vozdeystviyam. *Fiziol. zhurn*. 1984; 70(9): 1294-1300 [In Russian].
2. Vastyanov R.S. Vyvchennya patofiziologichnykh mekhanizmv khronichnoyi epileptychnoyi aktyvnosti yak mozhlyvyv shlyakh rozrobky patohenetychno obhruntovanoi kompleksnoyi terapiyi sudomnoho syndromu. *Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi : Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2008; 8(4); 1: 191–197 [In Ukrainian].
3. Kashchenko O.A., Volokhova G.O., Talalaev K.O. Pilokarpin-sprychyneni zminy bioelektrohenezu v kori ta pidkorkovykh strukturakh holovnoho mozku // *Aktual'ni pytannya transportnoyi medytsyny*. 2022; 4(70): 118-130 [In Ukrainian].
4. Kashchenko O.A., Volokhova G.O., Stoyanov O.M., Dzygal O.F., Zayats L.M. Vplyv modulyatsiyi aktyvnosti neyromediatornykh system striatumu na vyrazhenist' povedinky protyahom plavannya shchuriv pry pilokarpin-indukovaniy khronichniy sudomniy aktyvnosti // *Aktual'ni pytannya transportnoyi medytsyny*. 2023; 1-2(71-72): 218-231 [In Ukrainian].
5. Kryzhanovsky G.N., Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. Antiepilepticheskaya sistema. *Uspekhi fiziol. nauk*. 1992; 23(3): 53-77 [In Russian].
6. Shandra O.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Podviynist' funktsional'noyi posylky antyepileptychnoyi systemy v mekhanizmakh epileptyzatsiyi kory holovnoho mozku. *Intehratyvna antropolohiya*. 2003; 1: 53-59 [In Ukrainian].
7. Ahmed Juvale II, Che Has AT. The evolution of the pilocarpine animal model of status epilepticus. *Heliyon*. 2020; 6(7):e04557. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04557.
8. Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci*. 2021; 265: 118826. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118826.

9. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4(5): 339-352.
10. Löscher W. Single versus combinatorial therapies in status epilepticus: Novel data from preclinical models. *Epilepsy Behav.* 2015; 49: 20-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.027.
11. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.*
12. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg.* 2007; 104(3): 575-581.
13. *Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates.* - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). Cambridge University Press, 1995: 299.
14. Post RM, Squillace KM, Pert A, Sass W. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures. *Psychopharmacology (Berl).* 1981; 72(2): 189-196.
15. Power AE. Muscarinic cholinergic contribution to memory consolidation: with attention to involvement of the basolateral amygdala. *Curr Med Chem.* 2004; 11(8): 987-996.
16. 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.
17. Shishmanova-Doseva M, Georgieva K, Uzunova Y, Ioanidu L, Atanasova M, Nenchovska Z, Tchekalarova J. Pre- and Post-Endurance Training Mitigates the Rat Pilocarpine-Induced Status Epilepticus and Epileptogenesis-Associated Deleterious Consequences. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 13188. doi: 10.3390/ijms232113188.
18. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res.* 1983; 9(3): 315-335.
19. Turski WA, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats. *Experientia.* 1983; 39(12): 1408-1411.
20. Turski WA, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM, Schwarz M, Turski L. Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Res.* 1984; 321(2): 237-253.
21. Turski L, Cavalheiro EA, Czuczwar SJ, Turski WA, Kleinrok Z. The seizures induced by pilocarpine: behavioral, electroencephalographic and neuropathological studies in rodents. *Pol J Pharmacol Pharm.* 1987; 39(5): 545-555.
22. Turski WA. Pilocarpine-induced seizures in rodents--17 years on. *Pol J Pharmacol.* 2000; 52(1): 63-65.
23. Wasterlain CG, Jonec V. Chemical kindling by muscarinic amygdaloid stimulation in the rat. *Brain Res.* 1983; 271(2): 311-323.
24. Wikell C, Apelqvist G, Hjorth S, Kullingsjö J, Bergqvist PB, Bengtsson F. Effects on drug disposition, brain monoamines and behavior after chronic treatment with the antidepressant venlafaxine in rats with experimental hepatic encephalopathy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002; 12(4): 327-336.

Робота надійшла в редакцію 28.05.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Кашенко О. А., Ляшенко С. Л. Стоянов О. М., Талалаєв К. О. Заяць Л. М., Бербек В. Л. Волощук Д. А., Громадченко А. О. <b>ВПЛИВ ФРОНТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ КОРИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ НА ФОРМУВАННЯ НЕСУДОМНИХ ФОРМ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПЛОКАР- ПІН-ІНДУКОВАНОМУ ХРОНІЧНОМУ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗІ.....</b> 135	Kashchenko O. A., Lyashenko S. L. Stoyanov O. M., Talayev K. O. Zayats L. M., Berbek V. L. Voloshchuk D. A., Hromadchenko A. O. <b>FRONTAL CORTEX INFLUENCE ON NON-CONVULSIVE BEHAVIOUR FORMATION IN CONDITIONS OF PILOCARPINE-INDUCED CHRONIC EPILEPTOGENESIS</b> .....135
Олекшій П. В., Регада М. С. <b>ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ПРО- ТЕЇНАЗНО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ</b> .....146	Olekshij P. V, Regeda M. S. <b>CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS DEVELOPMENT</b> .....146
Тірон О. І. <b>ПАТОЛОГІЧНА ДИЗРЕГУЛЯЦІЯ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА УМОВ ТЕРМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ</b> .....150	Tiron O. I. <b>ABDOMINAL ORGANS PATHOLOGICAL DYSREGULATION IN CONDITIONS THYROID GLAND BURNING</b> .....150
Слободян Ж. Г., Савицький І. В. <b>ДИНАМІКА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНСУЛЬТУ ТА КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ</b> .....164	Slobodyan Zh. H, Savytskyi I. V. <b>DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS IN RATS UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STROKE AND COMORBID PATHOLOGY</b> .....164
Павленко К. В., Насібулін Б. А. Гоженко А. І., Бадюк Н. С. Дехтярь Ю. Н., Павленко С. В. Уварова О. Б., Заїн А. І. <b>ДИНАМІКА ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ОСТЕОГЕНЕЗУ ВІДПОВІДНО ДО РІЗНИХ СТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ</b> .....170	Pavlenko K. V., Nasibulin B. A. Gozhenko A. I., Badiuk N. S. Dekhtyar Yu. N., Pavlenko S. V. Uvarova O. B., Zain A. I. <b>DYNAMICS OF CHANGES IN LABORATORY INDICATORS OF OSTEOGENESIS ACCORDING TO VARIOUS STIMULATING FACTORS.....</b> 170
<b>ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>REVIEWS</b>
Черненко О. В., Гоженко А. І. <b>ПРОФЕСІЙН ПСИХОЛОГІЧНИЙ ВІДБІР МОРЯКІВ</b> .....175	Chernenko E. V., Gozhenko A. I. <b>PROFESSIONAL PSYCHOPHYSIOLOGICAL EXAMINATION OF SEAFARERS.....</b> 175
Дехтярь Ю. М., Грузевський О. А., Шевчук Г. Ю., Куртова М. М. <b>ІМУНІТЕТ ПРИ КАНДИДОЗІ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ</b> .....182	Dekhtiar Y., Hruzevskiy O., Shevchuk H., Kurtova M. <b>IMMUNITY IN CANDIDIASIS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT</b> .....182