

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Первак Михайло Павлович

УДК: 616:621.397.13.398

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ
ЗА УМОВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ
СТРУМОМ**

(експериментальне дослідження)

Спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М.П. Первак

Науковий керівник - Годлевський Леонід Семенович, доктор медичних наук, професор

Одеса — 2020

АНОТАЦІЯ

Первак М.П. Патолофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – «Патологічна фізіологія». Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Епілепсія є поширеним захворюванням, розповсюдженість якого в світі складає від 1,0 до 6,38 на 1000 населення, а захворюваність - 61,44 на 100,000 населення. Першочерговим в лікуванні хворих на епілепсію є призначення антиепілептичних препаратів, але незважаючи на наявність більше ніж 20 препаратів рекомендованих до застосування в клінічній практиці, третина хворих на епілепсію не демонструє позитивних терапевтичних наслідків та продовжує страждати на фармакологічно резистентну форму захворювання.

На сьогодні визначають високу ефективність подразнень структур головного мозку в лікуванні фармакологічно резистентної епілепсії. Рання діагностика резистентності розглядається в якості показання до застосування методу стимуляції нейрональних утворень, серед яких однією із перспективних структур мозку є мозочок. Подразнення мозочка можливо здійснювати неінвазивно, в тому числі за допомогою електродів постійного струму, вплив якими засвідчив можливість позитивної дії на широкий спектр нейропатологічних синдромів. Доцільним є подальше вивчення механізмів розвитку епілептичного синдрому на тлі застосування транскраніальних подразнень постійним струмом (ТППС) структур мозочка.

У дисертаційній роботі дано новий розв'язок актуального наукового завдання - визначення патогенетичних механізмів епілептичного синдрому на тлі ТППС мозочка та обґрунтування умов досягнення виразного протисудомного впливу.

Дисертаційне дослідження виконано з використанням наступних методів: патолофізіологічні (моделювання хронічного та гострого епілептичного синдрому), біофізичні (вплив електродами постійного струму на структури мозку), хірургічні

(стереотаксичне вживлення електродів в структури мозку), нейропатологічні (запис та аналіз електричної активності структур мозку), нейрофармакологічні (застосування нейротропних фармакологічних засобів – блокаторів нейромодуляторних систем мозку) та статистичні.

Новизна одержаних результатів.

Вперше на моделі ПТЗ-викликаного кіндлінгу встановлено, що ТППС (600 мкА, 15,0 хв, електрод на зоні проекції мозочка на поверхні черепа) незалежно від полярності електрода викликало зростання латентного періоду судом, провокованих застосуванням ПТЗ (30,0 мг/кг/ в/очер) – на 38,8 % - 47,5 % ($p < 0,05$) порівняно до кіндлінгових псевдостимульованих щурів, а також блокувало виникнення генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів та зменшувало тривалість іктальної епілептиформної активності в структурах мозку – на 42,1 % ($p < 0,02$). Визначено, що хоча ТППС фронтальних відділів кори мозку достовірно зменшувало число щурів із судомними генералізованими нападами ($p < 0,05$), тяжкість судом залишалась більш високою у порівнянні до ТППС мозочка ($P < 0,02$). На моделі гострих ПТЗ-індукованих судом (60,0 мг/кг, в/очер) встановлено подовження латентного періоду перших судом при ТППС мозочка на 33,5 % - 44,4 % ($p < 0,05$) порівняно до контролю.

Вперше на моделі максимальних електрошокових судом встановлено, що протисудомні впливи ТППС мозочка за допомогою анода виникають протягом перших двох годин з моменту подразнення, в той час як протисудомні впливи катоду реєструвались через годину і утримувались до десятої години післястимуляційного періоду. Найбільш виразним чином скорочувалась тривалість чесального рефлексу, яка під час впливу анодом була в 2,7 разів меншою, а при ТППС катодом – на 48,1 % меншою, ніж в контролі ($p < 0,05$). Визначено протилежну спрямованість впливів аноду та катоду на прояви гострих судом протягом перших півгодини післястимуляційної години спостереження. Так, тривалість чесального рефлексу через 0,25 г з моменту ТППС катодом перевищувала таку при застосуванні аноду в 3,81 разу ($p < 0,05$) і через 0,5 г відмінності зберігались на рівні 2,83 разу ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що на тлі застосування акситинібу – блокатора тирозинкінази типу В посилюються протисудомні впливи ТППС мозочка. Так, латентність кіндлінгових ПТЗ-провокованих судом на тлі двотижневого щодобового введення акситинібу (10,0 мг/кг) та ТППС мозочка перевищувала відповідний показник в контролі в 2,49 разу ($p < 0,05$), та дворазово зменшувалась їх тяжкість ($p < 0,05$). Латентність судом була вищою, ніж в групах з окремим застосуванням акситинібу (10,0 мг/кг, 14 діб) – на 31,8 % ($p < 0,05$) та із ТППС – на 47,4 % ($p < 0,05$), а середня їх тяжкість відповідно меншою – на 30,2 % та на 32,7 % ($p < 0,05$).

Тяжкість ПТЗ-провокованих судом при сумісному застосування самостійно неефективних п'яти сеансів прецизійних електричних подразнень (100 Гц) дольки VI старої кори мозочка та акситинібу (5,0 мг/кг) була меншою, ніж в контролі на 38,7 % ($p < 0,05$), що вказує на її можливу роль в опосередкуванні протисудомних ефектів ТППС мозочка.

Застосування наночастинок срібла (30 нм) у кіндлінгових щурів, у яких відтворювали «субмаксимальний» кіндлінг, супроводжувалось зростанням числа щурів із генералізованими судомними нападами – до 84,6 % з 58,3 % в контролі при одночасному достовірному зростанні загальної тяжкості судом ($p < 0,05$). При застосуванні наночастинок срібла на тлі акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер, 7 діб) судомні напади реєструвались у 44,4 % щурів, а їх тяжкість не відрізнялась від контролю ($p > 0,05$). У кіндлінгових щурів із введенням наночастинок та ТППС катодом латентний період судом був вищим, ніж в контролі (на 58,5 %, $p < 0,05$), та в 2,45 раз більшим, ніж при введенні наночастинок срібла ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що на тлі сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) – антагоніста NMDA рецепторів відбувається подовження латентності та зниження тяжкості судом, виразність яких є більшою на пізній стадії кіндлінгу, але не має достовірних відмінностей від самостійного застосування кетаміну. Блокування γ -рецепторів, які активує пероксисомальний проліфератор (PPAR γ) застосуванням дигліцидилового ефіру бісфенолу А - 2,2-[(1-метилетілден) біс (4,1-феніленеоксіметілен)] біс-оксірану (BADGE, 100,0 мг/кг, в/очер) усувало протисудомну дію ТППС мозочка у відношенні кіндлінгових судом.

Вперше встановлено, що ТППС анодом кори мозочка кіндлінгових щурів збільшувало тривалість парадоксального сну (на 41,2 %, $p < 0,05$), зменшувало його фрагментарність (на 34,5 %, $p < 0,05$) та збільшувало латентність парадоксального сну (на 57,1 %, $p < 0,05$), а ТППС катодом кори мозку збільшувало латентний період парадоксального сну (на 46,7 %, $p < 0,05$) та зменшувало фрагментарність сну на 23,7 % ($p < 0,05$). Визначено, що ТППС мозочка катодом зменшувало потужність коливань альфа-діапазону в корі головного мозку на 30,6 % ($p < 0,05$), в той час як ТППС анодом зменшувало потужність коливань дельта-, а також альфа-діапазону на 26,2 % ($p < 0,05$) та на 38,6 % ($p < 0,05$) відповідно з одночасним збільшення потужності коливань бета- на 37,4 % ($p < 0,05$) та гамма-діапазону – в 1,51 разу ($p < 0,05$) у фронтальній корі.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати можуть бути застосовані для оптимізації протиепілептичних ефектів, яких досягають шляхом подразнень електричним струмом структур головного мозку. Зокрема, визначене в роботі посилення протисудомних впливів неінвазивного подразнення утворень старої кори мозочка за рахунок застосування інгібіторів тирозин-кінази, а також теоретичне обґрунтування доцільності застосування агоністів PPAR γ рецепторів може бути використане для впровадження в практичну діяльність лікарів – епілептологів, а також неврологічних відділень.

Результати обґрунтовують патогенетичну роль, яку відіграють залежні від активності тирозин-кінази, рецепторів PPAR γ механізми у формуванні гострого та хронічного (кіндлінгового) епілептичного синдрому. Доведена роль зазначених систем в реалізації протисудомного впливу структур мозочка, що має перспективне значення для уявлень щодо фундаментальних принципів здійснення функцій мозочка при різних функціональних станах головного мозку.

Результати досліджень використовують в науково-педагогічному процесі на кафедрах загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

Ключові слова: епілептичний синдром, хімічний кіндлінг, стара кора мозочка, транскраніальне подразнення постійним струмом, тирозин-кіназа, γ -рецептори, які активує пероксисомальний проліфератор (PPAR γ), пентиленететразол.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Godlevsky L.S., Kresyun N.V., Son H.O., Godovan V.V., Nenova O.N., Pervak M.P., Godlevska T.L., Bidnyuk K.A., Prybolovets T.V. Retina Protection with Cerebellum Activation in Experimental Diabetes and Translational Perspectives. In: Development of the Cerebellum, Clinical and Molecular Perspectives, Severina Fabbri (Editor). Nova Science Publishers Inc., New York, USA. 2018. – P. 147-173. (*Внесок дисертанта: Проведення досліджень, обговорення результатів*).

2. Prybolovets T.V., Pervak M.P., Nenova O.N., Scobeeva V.M., Samchenko I.A., Godlevsky L.S. Proepileptogenic effects of silver nanoparticles on pentylenetetrazol – induced kindling / Інтегративна Антропологія. – 2017. – №1 (29). – С. 68-70. (*Внесок дисертанта: Проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів*).

3. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Pervak M.P., Prybolovets T.V., Bidnyuk K. A. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures. Neurophysiology. – 2017. – Vol. 49. – N 4. – P. 272–275, doi.org/10.1007/s11062-017-9681-3 (*Внесок дисертанта: Проведення досліджень, обговорення результатів*).

4. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Peroxisomal Proliferator-Activated γ -Receptors: Participation in the anti-seizure effects of transcranial direct current stimulation of the cerebellum. Neurophysiology.- 2019. – Vol. 51. – No. 1. – P.25-28 doi.org/10.1007/s11062-019-09786-9 (*Внесок дисертанта: Проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів*).

5. Первак М.П. Патологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозин-кінази. *Досягнення Біології та Медицини*. – 2017. №2(30). – С.70-75.

6. Первак М.П. Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітору тирозин-кінази. *Досягнення Біології та Медицини*. – 2018. – №1(31). С. 9-13.

7. Первак М.П. Особливості кіндлінгової судомної активності за умов транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка на тлі застосування кетаміну. *Досягнення Біології та Медицини*. – 2019. – №2. – С. 9-14.

8. Первак М.П. Особенности цикла бодрствование – сон у крыс с пентилентетразол (ПТЗ) – вызванным киндлингом в условиях транскраниальной стимуляции постоянным током // *East European Science Journal (Польща)*. – 2019. – Т. 5(45), вип.6. – С. 21-24.

9. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Voropay T.I., Prybolovets N.V., Pervak M.P. Electrical stimulation of cerebellar vermis induces absence epilepsy-like EEG activity in penicillin treated cats. *XXIII World Congress of Neurology: Abstr. of conf., Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017.* – *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol.381 (Suppl.). – P. 694.

10. Первак М.П., Годлевський Л.С. Особливості протисудомної дії електричних подразнень мозочка на тлі застосування акситинібу. *Ліки- Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м.Харків, 28-29 бер. 2018 р. м.Харків, 2018.* – Т.2. – С. 230.

11. Первак М.П., Приболовец К.О., Заровна Г.О. Вплив транскраніальної стимуляції постійним струмом мозочка та діазепаму на судомну активність. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези наук.практ.конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова. м.Одеса, 19 квіт. 2018 р. Одеса, 2018.* – С. 28.

12. Chubach V.S., Pervak M.P., Nenova O.N., Prybolovetz K.O., Godlevsky L.S. Cerebellar suppression of pentylenetetrazol (PTZ)–kindled seizures is increased by tyrosine-kinase inhibition. *Neuronus 2018: abstr. of IBRO Neuroscience Forum, April 21-22, 2018, Krakow, Poland, 2018.* – P. 125.

13. Кресюн Н.В., Сон Г.О., Первак М.П., Годлевська Т.Л. Особливості проявів діабетичної ретинопатії на тлі подразнень кори мозочка. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини: тези міжнар. наук. практ. конф., м. Полтава, 4-5 жовт. 2018 р. – С. 53.

14. Годлевський Л.С., Первак М.П., Ненова О.М. Трансцеребелярний вплив електродами постійного струму зменшує порушення поведінки щурів з пентиленететразол - викликаним кіндлінгом. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: тези VII Пленуму Українського наук. тов.-ва патофізіологів та наук.практ.конф., присв. 110-річчю з дня народж. чл.-кор-та АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка, м.Полтава, 11-12 жовт. 2018 р. м.Полтава, 2018. – С. 25-26.

15. Первак М.П., Годлевський Л.С. До механізмів здійснення протиепілептичної дії транскраніальної стимуляції постійним струмом. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези наук.практ.конф. з міжнар. участю, м.Харків, 18 жовт. 2018 р., м. Харків, 2018. – С. 175.

16. Первак М.П., Приболовец О.А. Особенности электрографических (ЭЭГ) изменений у крыс с пентилентетразоловым (ПТЗ) киндлингом в условиях применения транскраниальной стимуляции постоянным током (ТСПТ) мозжечка. Перспективы развития биологии, медицины и фармации: материалы VI междунар. научн. конф. молодых ученых, инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской мед. академией, г. Шымкент, Республика Казахстан, 7 - 8 дек. 2018 г., Вестник Южно-Казахстанской мед. Академии. – 2018. – № 4(84). – Т. II. – С. 34-35.

17. Годлевський Л.С., Первак М.П. Блокування PPAR γ рецептора знижує протисудомну дію транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка: тези 20-го з'їзду Українського фізіол. тов.-ва з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю від дня народж. акад. Костюка П.Г., 27-30 трав. 2019 р., м.Київ, 2019, Фізіол. журн., 2019, Т. 65, № 3 (Додаток). – С.43.

18. Первак М.П., Годлевський Л.С. Протисудомний вплив транскраніального подразнення мозочка постійним струмом зростає на тлі інгібування тирозин-кінази. Актуальні проблеми біофізичної медицини: тези X міжнар. симп. 16-18 травня 2018 р. м.Київ, 2018. – С. 52-53.

19. Первак М.П., Приболовец К.О., Латипов К.А., Біднюк К.А. Вплив транскраніального подразнення постійним струмом мозочка та кетаміну на пентиленететразол-викликані хронічні судоми. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18– 19 квітня 2019 року : тези доп. — Одеса : ОНМедУ, 2019. — С.21.

20. Первак М.П. Особливості протисудомної дії активації мозочка за умов модуляції активності рецепторів PPAR γ типу на моделі кіндлінгових судом. Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м.Харків, 14-15 бер. 2019 р. м.Харків, 2019. – Т.2. – С. 207.

21. Спосіб усунення епілептичної активності / М.П. Первак, Л.С. Годлевський. Патент UA 133587 U, МПК (2019.01) А61N 1/00 А61К 31/00 А61Р 25/00. № u 201811694; заяв. 28.11.2018; опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7. 4с.

ABSTRACT

Pervak M.P. Patophysiological mechanisms of epileptic syndrome under conditions of transcranial direct current stimulation (experimental research). – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of a Candidate of Medical Sciences in specialty 14.03.04 – «Pathological Physiology». Odessa National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa, 2020.

Epilepsy prevalence is estimated at the level from 1,0 up to 6,38 per 1000 % and the incidence - 61,44 cases per 100,000 of population in the world. First – line treatment of newly diagnosed patients is confined to the prescription of antiepileptic drugs (AED). But despite more than 20 AED are at disposal of epileptologists, one third of patients

demonstrate pharmacological resistance to the treatment and continue to suffer from uncontrollable epileptic manifestations.

The high effectiveness of brain structures stimulations as a treatment of pharmacologically resistant forms of epilepsy has been proved today. The earliest diagnostics of resistant epilepsy is now considered as an indication for brain structures stimulation exploring. Among others cerebellar stimulations are considered as perspective approach for the resistant epilepsy treatment. Such stimulations are possible to deliver not – invasively, and broad spectrums of neuropathological syndromes are possible to alleviate via cerebellar stimulations with constant current. Hence, further investigations of pathophysiological mechanisms which are realized in the course of epileptic syndrome development under conditions of transcranial direct current stimulations (tDCS) of the cerebellum are quite justified.

The new solution of actual research problem is delivered in the dissertation – identification of new pathophysiological mechanisms of epileptic syndrome development under conditions of cerebellar tDCS, which serve as the ground for pronounced antiepileptic effects precipitation.

The dissertation was performed using the next methodics: pathophysiological (chronic and acute epileptic syndrome modeling), biophysical (influence with constant current electrodes), surgical (stereotaxic electrodes implantation into brain structures), neuroelectrophysiological (registration and analysis of brain structures electrical activity), neuropharmacological (neurotropic pharmacological agents – blockers of neuromodulatory systems of the brain), and statistical ones.

The novelty of gained results.

For the first time on the model of pentylenetetrazol (PTZ) – induced kindling it was established that tDCS (600 mcA, 15,0 min, the active electrode was placed on the zone of cerebellar projection on the skull) caused the increase of the latency of seizures induced with PTZ (30,0 mg/kg, i.p.) by 38,8 % - 47,5 % ($p < 0,05$) pertained to data gained from pseudo-stimulated kindled rats. The prevention of generalized clonic-tonic seizure fits along with the reduction of ictal epileptiform activity duration in brain structures by 42,1 % ($p < 0,02$) was also established. Mentioned effects were not depended upon polarity

of electrodes. Despite tDCS of frontal cortex significantly reduced the number of rats with seizure fits ($p < 0,05$), the averaged seizure severity was higher when compared with such one in rats with cerebellar tDCS ($p < 0,02$). On the model of acute PTZ-induced seizures (60,0 mg/kg, i.p.) the net increasing of the seizures latency – by 33,5 % - 44,4 % ($p < 0,05$) pertained to the control was established.

For the first time it was established that antiseizure effects caused by cerebellar tDCS with anode developed immediately and lasted up to 2 hours, while tDCS with cathode induced antiseizure effects in one hour and were pronounced up to tenth hour from the moment of stimulation. Most severely tDCS affected the duration of scratching reflex which was reduced by 2,7 times after anode tDCS while cathode reduced it by 48,1 % when compared with the control data ($p < 0,05$). The opposite character of effects caused by anode and cathode was registered during first half of poststimulative hour. Thus, duration of stretching reflex measured in 0,5 hour after anode tDCS exceeded the analogous index after cathode tDCS by 3,81 times ($p < 0,05$) and in 0,5 hours difference was kept at 2,83 times ($p < 0,05$).

For the first time it was established that cerebellar tDCS- induced antiseizure effects were strengthened with axitinib, which is a blocker of tyrosine-kinase B. Thus, the latency of PTZ-induced seizures in rats treated during two weeks with axitinib (10,0 mg/kg) after cerebellar tDCS exceeded the control data by 2,5 times ($p < 0,05$), and also exceeded analogous data in kindled rats with cerebellar tDCS by two times ($p < 0,05$). The latency of seizures exceeded significantly such one in the group treated with axitinib (10,0 mg/kg, 14 days) – by 31,8 % ($p < 0,05$) and in the group with tDCS by 47,4 % ($p < 0,05$). The average severity of seizures were also exceeded such one in the mentioned groups – by 30,2 % and by 32,7 % correspondently ($p < 0,05$).

The severity of PTZ-induced seizures after combined usage of five trials of lobule VI of paleocerebellum electrical stimulations (100 Hz) and axitinib (5,0 mg/kg), which were not effective when used separately, was followed with the increasing of seizure latency by 38,7 % ($p < 0,05$) pertained to control. That fact points on possible role of lobule VI in realization of antiseizure cerebellar tDCS effects.

For the first time it was established that i.p. administration of silver nanoparticles (30 nm) to kindled rats with “submaximal” for of kindling increased the number of rats with generalized seizure fits – up to 84,6 % from 58,3 % in the control group as well as increased severity of seizures ($p < 0,05$). Silver nanoparticles administered after axitinib treatment (5,0 mg/kg, i.p. during one week) caused seizure fits in 44,4 % rats and seizure severity was not differ from the control ($p > 0,05$). The latency of seizures after silver nanoparticles administration after tDCS exceeded such one both in the control group by 58,5 %, ($p < 0,05$), and in the rats treated with nanoparticles by 2,45 times ($p < 0,05$).

For the first time it was established that combined usage of tDCS (5,0 min) and ketamine – blocker of NMDA receptors (75,0 mg/kg, i.p.) significantly increased the latency of seizures and reduced their severity. Such effects were more pronounced at postponed stage of kindling and were not significantly differ from effects caused by ketamine administration. The blockade of peroxisomal proliferator-activated γ -receptors (PPAR γ) with bisphenol A diglycidyl ether (2,2'-[(1-methylethylidene) bis (4,1-phenyleneoxymethylene)] bis-oxirane, (BADGE, 100 mg/kg, i.p.) abolished the antiseizure effects of cerebellar tDCS on kindled seizures.

For the first time it was established that anode cerebellar tDCS increased the duration of paradoxal sleep by 41,2 %, ($p < 0,05$), decreased it fragmentation by 34,5 %, ($p < 0,05$), as well as prolonged the latency of paradoxal sleep by 57,1 %, ($p < 0,05$) in kindled rats. Cerebellar tDCS with cathode increased the latency of paradoxal sleep by 46,7 %, ($p < 0,05$) and reduced it fragmentation by 23,7 % ($p < 0,05$). It was established that cathode cerebellar tDCS reduced the power of alpha-band oscillations in the frontal brain cortex by 30,6% ($p < 0,05$), while anode tDCS reduced the power of both delta- and alpha-band power by 26,2 % ($p < 0,05$) and by 38,6 % ($p < 0,05$) correspondently. Anode tDCS also increased the power of beta- by 37,4 % ($p < 0,05$) and gamma-oscillations by 1,51 times ($p < 0,05$).

Practical significance of gained data.

Results obtained in the course of dissertation preparing are possible to use with the aim of optimization of antiepileptic effects which are induced with electrical stimulation of brain structures. Namely, established facts on the strengthening of antiseizure effects of

paleocerebellar tDCS with the inhibitor of tyrosine-kinase as well as with the blocking of PPAR γ created the theoretical basis for the implementation similar principle in clinical practice of epileptologists as well as in clinical practice of neurologists.

Gained results also contains the fundamental significance as far as they revealed pathophysiological role of tyrosine-kinase and PPAR γ depended mechanisms in the development of epileptic syndrome under conditions of tDCS of paleocerebellar cortex. Those mechanisms are also valid with better understanding of role of cerebellum in the pathophysiology of other neuropathological syndromes and determination of brain functional state.

Gained results are used in researches and education at the department of general and clinical pathophysiology after V.V. Pydvysotsky of Odessa National Medical University, department of pathological physiology of National Pharmaceutical University (Kharkiv), department of pathological physiology Lviv National Medical University after Danylo Halytsky, department of medical physics, diagnostics and medical equipment of Ternopil National Medical University after I.Y. Horbachevsky.

Keywords: epileptic syndrome, chemical kindling, paleocerebellar cortex, transcranial direct current stimulation, tyrosine-kinase, peroxisomal proliferator-activated γ -receptors, pentylenetetrazol.

LIST OF PUBLICATIONS ON THE DISSERTATION

1. Godlevsky L.S., Kresyun N.V., Son H.O., Godovan V.V., Nenova O.N., Pervak M.P., Godlevska T.L., Bidnyuk K.A., Prybolovets T.V. Retina Protection with Cerebellum Activation in Experimental Diabetes and Translational Perspectives. In: Development of the Cerebellum, Clinical and Molecular Perspectives, Severina Fabbri (Editor). Nova Science Publishers Inc., New York, USA. 2018. – P. 147-173.

2. Prybolovets T.V., Pervak M.P., Nenova O.N., Scobeeva V.M., Samchenko I.A., Godlevsky L.S. Proepileptogenic effects of silver nanoparticles on pentylenetetrazol – induced kindling / *Intehratyvna Antropologia*. – 2017. – №1 (29). – C. 68-70.

3. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Pervak M.P., Prybolovets T.V., Bidnyuk K. A. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on

pentylentetrazole-induced seizures. *Neurophysiology*. - 2017, Vol. 49, N 4. – P. 272–275, doi.org/10.1007/s11062-017-9681-3.

4. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Peroxisomal Proliferator-Activated γ -Receptors: Participation in the anti-seizure effects of transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Neurophysiology*. – 2019. – Vol. 51, No. 1. – P.25-28 doi.org/10.1007/s11062-019-09786-9.

5. Pervak M.P. Patofiziologichni mehanizmy epileptychnoho syndromu za umov modulyacii aktivnosti tyrozin-kinazy. *Dosyagnennya Biologii ta Medicyny*. – 2017. – №2(30). – С.70-75.

6. Pervak M.P. Electrychni podraznennya kory mozochka vyklykayut` bilsh vyrazny protysudomny efect na tly zastosuvannya inhybitoru tyrozin-kinazy. *Dosyagnennya Biologii ta Medicyny*. – 2018. – №1(31). – С. 9-13.

7. Pervak M.P. Osoblivosty kindlinhovoy sudomnoy aktyvnosti za umov transcranialnoho podraznennya postinum strumom (TPPS) mozochka na tli zastosuvannya ketaminy. *Dosyagnennya Biologii ta Medicyny*. – 2019. – №2. – С. 9-14.

8. Pervak M.P. Osobennosti cycla bodrstvovanye – son u kryss s pentylenetetrazol (PTZ) – vyzvannym kindlingom v uslovaiah transcranialnoy stimulyacii postoyannym tokom //East European Science Journal (Polscha). – 2019. – T. 5(45), vyp.6. – С. 21-24.

9. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Voropay T.I., Prybolovets N.V., Pervak M.P. Electrical stimulation of cerebellar vermis induces absence epilepsy-like EEG activity in penicillin treated cats. XXIII World Congress of Neurology: Abstr. of conf., Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017. – *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol.381 (Suppl.). – P. 694.

10. Pervak M.P., Godlevsky L.S. Osoblyvosti protysudomnoy dii electrychnyh podraznen mozochka na tly zastosuvannya aksytnibu. *Liky-Lyuduny. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennya likarskyh zasobiv: tezy mijnar. naukovo-prakt. konf., m.Kharkiv, 28-29 ber. 2018 r. m.Kharkiv, 2018.* – T.2. – С.230.

11. Pervak M.P., Prybolovets K.O., Zarovna H.O. Vplyv transcranialnoyi stymuliacii postinum strumom mozochka ta diazepamom na sudomnu aktivnist. *Suchasni teoretychni ta praktychni aspekty klinichnoy medicyny: tezy nauk.prakt.konf. molodyh*

vchenyh z mizhnar. uchastyu prysvyachenoi 100-richchu z dnya narodjennya S.I. Korkhova. m.Odesa, 19 kvit. 2018 r. Odesa, 2018. – C. 28.

12. Chubach V.S., Pervak M.P., Nenova O.N., Prybolovetz K.O., Godlevsky L.S. Cerebellar suppression of pentylenetetrazol (PTZ)–kindled seizures is increased by tyrosine-kinase inhibition. *Neuronus 2018: abstr. of IBRO Neuroscience Forum, April 21-22, 2018, Krakow, Poland, 2018.* – P. 125.

13. Kresyun N.V., Son H.O., Pervak M.P., Godlevska T.L. Osoblyvosti proyaviv diabetychnoi retynopatii na tly podraznen kory mozochka. *Biolohychny, medychni ta naukovo-pedagogychni aspekty zdorovya lyudyny: tezy mizhnar. nauk. pract. konf., m. Poltava, 4-5 zhovt. 2018 r.* – C.53.

14. Godlevsky L.S., Pervak M.P., Nyenova O.M. Transcerebelyarny vplyv electrodamy postinoho strumu zmenshuye porushennya povedinky sxhyriv z pentylenetetrazol - vyklykanym kindlingom. *Integratyvni mehanizmy patolohychnyh procesiv: vid eksperymentalnyh doslidjen do klinichnoi praktyky: tezy VII Plenumu Ukrainskoho nauk. tov.-va patofiziolohyv ta nauk.prakt.konf., prysv. 110-richchu z dnya narodj. chl.-kor-ta AMN SRSR, prof. M. N. Zayka, m.Poltava, 11-12 jovt. 2018 r. m.Poltava, 2018.* – C. 25-26.

15. Pervak M.P., Godlevsky L.S. Do mehanizmiv zdiysnennya protyepileptychnoy diiy transcranialnoy stymuliacii postiynym strumom. *Mehanizmy rozvytku patolohychnyh procesiv i hvorob ta yuhnya farmakolohychna korekcyia: tezy nauk.prakt.konf. z mijnar. uchastyu, m.Kharkiv, 18 jovt. 2018 r., m. Kharkiv, 2018.* – C. 175.

16. Pervak M.P., Prybolovets O.A. Osobennosty electrograficheskyyh (EEG) izminenyi u kryss s pentylenetetrazolevym (PTZ) kindlingom v usloviyah prymereniya transcranialnoy stymuliacii postoyannum tokom (TSPT) mozjehka. *Perspektivy razvitiya biologiyi, medicyny i farmacyi: materialy VI mejdunar. nauchn. konf. molodyh uchenyh, iniciirovannoy Fondom Pervoho Presidenta Kazahstana – Elbasy i Yuzhno-Kazahstanskoy med. akademiyei, h. Shymkent, Respublica Kazahstan, 7 - 8 dec. 2018 g., Vestnyk Yuzhno-Kazahstanskoy med. Akademii.* – 2018. – № 4(84). – T.II. – C. 34-35.

17. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Blokuvannya PPAR γ receptora znyzhuje protysudomnu diyu transcranialnoho podraznennya postiynym strumom (TPPS)

mozochka: tezy 20-ho zyzdu Ukrainskoho fiziol. tov.-va z mizhnar. uchastyu, prysvyach. 95-richchu vid dnya narodzh. akad. Kostyuka P.H., 27-30 trav. 2019 r., m.Kyuv, 2019, Fiziol. jurn., 2019. – T. 65, № 3 (Dodatok). – C. 43.

18. Pervak M.P., Godlevsky L.S. Protysudomny vplyv transkraniialnoho podraznennya mozochka postiynum strumom zrostaye na tly inhybuвання tyrozin-kinazy. Aktualni problemy biofizychnoy medycyny: tezy X mizhnar. symp. 16-18 travnya 2018 r. m.Kyiv, 2018. – C. 52-53.

19. Pervak M.P., Prybolovets K.O., Latypov K.A., Bydnyuk K.A. Vplyv transkraniialnoho podraznennya postiynym strumom mozochka ta ketaminu na pentylenetetrazol-vyklykani hronichni sudomy. Suchasni teoretichni ta praktychni aspekty klinichnoy medycyny (dlya studentiv ta molodyh vchenyh): nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastyu, prysvyachena 90-richchu z dnya narodhennya B. Y. Reznika. Odesa, 18– 19 kvitnya 2019 roku : tezy dop. — Odesa : ONMedU, 2019. — C.21.

20. Pervak M.P. Osoblyvosti protysudomnoyi dii aktyvacii mozochka za umov modulyacii aktyvnosti receptoriv PPAR γ typu na modeli kindlinhovyh sudom. Liku-Lyuduni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennya likarskih zasobiv: tezy mizhnar. naukovoprakt. konf., m.Kharkiv, 14-15 ber. 2019 r. m.Kharkiv, 2019. – T.2. – C.207.

21. Sposib usunennya epileptychnoi aktyvnosti / M.P. Pervak, L.S. Godlevsky. Patent UA 133587 U, MPK (2019.01) A61N 1/00 A61K 31/00 A61P 25/00. № u 201811694; zayav. 28.11.2018; opubl. 10.04.2019, Byul. № 7. – 4c.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СИМВОЛІВ, ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ПАТОГЕНЕЗУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ТА МЕХАНІЗМІВ ПРИПИНЕННЯ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1. Транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС) в контролі збудливості мозку.....	28
1.1.1. Реалізація ТППС на рівні електрогенезу мембрани нейронів	28
1.1.2. Вплив ТППС на метаболічні процеси в тканині мозку.....	31
1.1.3. Функціональні зміни мозку за умов ТППС.....	34
1.2. Механізми реалізації протисудомних ефектів електричних подразнень мозочка.....	37
1.3. Нейромодуляторні механізми реалізації протисудомних впливів.....	41
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	
2.1. Характеристика експериментальних тварин.....	49
2.2. Коразол-індукований кіндлінг.....	49
2.3. Гострий епілептичний синдром.....	51
2.3.1. Судоми, викликані ПТЗ.....	51
2.3.2. Максимальні електрошокові судоми	52
2.4. Дослідження циклу неспання-спанья.....	52
2.5. Оперативні втручання. Імплантація електродів та верифікація їх місцерозташування.....	53
2.6. Дослідження ЕЕГ-активності.....	54
2.7. Подразнення структур мозку електричним струмом.....	55
2.7.1. Транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС)	55
2.7.2. Подразнення імпульсами постійного струму.....	56
2.8. Препарати, що застосовувалися в роботі.....	56
2.9. Статистичні методи дослідження.....	57

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ (ТППС) СТРУКТУР МОЗКУ НА ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ.....	59
3.1.Ефекти ТППС на кіндлінгові судоми.....	59
3.2.Ефекти ТППС на гострі судоми.....	62
3.2.1.Особливості гострих ПТЗ-індукованих судом на тлі ТППС..	63
3.2.2.Особливості гострих максимальних електрошокових судом (МЕС) на тлі ТППС.....	64
3.2.2.1. Порівняльна ефективність здійснення ТППС катодом та анодом у відношенні до судом, викликаних максимальним електрошком.....	69
Висновки розділу.....	73

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА ТЛІ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТППС МОЗОЧКА ТА НЕЙРОТРОПНИХ ЗАСОБІВ.....	78
4.1. Ефекти ТППС та акситинібу на прояви ПТЗ-індукованого кіндлінгу.....	78
4.1.1.Вплив ЕП скату палеоцеребелуму та акситинібу на кіндлінгові судоми.....	80
4.2. Особливості впливу ТППС на судомні прояви за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу.....	85
4.2.1. Кіндлінг-провокована епілептична активність за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу.....	85
4.2.2. Гострі судоми за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу.....	88
4.2.3.Кіндлінг-провокована епілептична активність за умов застосування наночастинок срібла та ТППС.....	89
4.2.4. Гострі судоми за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу.....	91
4.3. Особливості ефектів ТППС мозочка на тлі застосування кетаміну.....	93
4.3.1. Ефекти ТППС, здійсненого за допомогою катоду.....	93
4.3.2. Ефекти ТППС, здійсненого за допомогою аноду.....	97
4.4. Вплив ТППС кори мозочка на тлі блокування рецепторів PPAR γ	100
Висновки розділу.....	103

РОЗДІЛ 5

ЦИКЛ НЕСПАННЯ-СПАННЯ ТА БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МОЗКУ ЗА УМОВИ ТППС МОЗОЧКА.....	112
5.1. Особливості циклу спання-неспаня у щурів з ПТЗ- індукованим кіндлінгом.....	112
5.2. Ефекти ТППС у інтактних щурів.....	114
5.2.1. Вплив електродами постійного струму на фронтальні відділи кори головного мозку.....	114
5.2.2. Вплив електродами постійного струму на мозочок.....	115
5.3. Ефекти ТППС у кіндлінгових щурів.....	116
5.3.1. Вплив електродами постійного струму на фронтальні відділи кори головного мозку.....	116
5.3.2. Вплив електродами постійного струму на мозочок.....	118
5.4. Дослідження спектральної потужності ЕЕГ (фронтальні та потиличні відділи кори головного мозку).....	120
5.4.1. Особливості біоелектричної активності мозку у кіндлінгових щурів.....	120
5.5. Вплив електродами постійного струму у інтактних щурів.....	121
5.5.1. ТППС фронтальних відділів кори мозку.....	121
5.5.2. ТППС мозочка.....	123
5.6. Вплив електродами постійного струму у кіндлінгових щурів..	126
5.6.1. ТППС фронтальних відділів кори мозку.....	126
5.6.2. ТППС мозочка.....	128
Висновки розділу.....	130

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	135
ВИСНОВКИ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СИМВОЛІВ, ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АЕС – антиепілептична система (мозку)	ТМС – транскраніальна магнітна стимуляція
ГАМК– гама-аміномасляна кислота	ТППС – транскраніальне подразнення постійним струмом
ГЕБ– гемато-енцефалічний бар'єр	ЦНС – центральна нервова система
ДТД– довготривала депресія	ФНО– α фактору некрозу пухлин – альфа
ДТП– довготривала потенціація	АМРА– α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4- (рецептори)
ЗПСП – збуджуючі постсинаптичні потенціали	BDNF – нейротрофічний фактор мозку
ЕЕГ–електроенцефалограма	BADGE–2,2-[(1-метилетіліден) біс (4,1-феніленеоксиметілен)] біс-оксірану (антагоніст PPAR γ)
ЕКоГ– електrokортикограма	fMRI – функціональна магніто-резонансна томографія
ЕП – електричне подразнення	iNOS– індукцiбельна синтаза оксиду азоту
ІЛ – інтерлейкін	L-NAME – NG-нітро-L-аргiнін -метил ефір (неспецифічний інгібітор синтази оксиду азоту)
МЕС – максимальні електрошокові судоми	mTOR – мішень рапаміцину у ссавців
мРНК – месенджер рибонуклеїнова кислота	NMDA–N-метил-d-аспартату (рецептор)
МРТ – магніто-резонансна томографія	NPY–нейропептид Y
ПТЗ – пентиленететразол	PPAR γ – γ -рецептор, який активує пероксисомальний проліфератор
ПВХ – повільнохвильовий сон	TrkB– тропоміозиновий рецептор тирозин-кінази B
ПЕТ – позитронна емісійна томографія	VEGF– фактор росту ендотелію судин
ПС – парадоксальний сон	

ВСТУП

Актуальність теми. На епілепсію сьогодні в усьому світі хворіє близько 70 млн людей [1, 5, 9, 14, 17, 21, 29, 49, 139, 282, 324]. В Україні розповсюдженість епілепсії складає близько 2,5 - 4,5 на 1000 [12, 31, 42, 124], що збігається з показниками розвинених країн (4-6 на 1000) [3, 10, 22, 148, 305]. Незважаючи на появу нових, більш ефективних антиепілептичних препаратів (АЕП), протягом останніх двадцяти років не відбулося якісного зрушення ефективності лікування хворих на епілепсію [115, 139, 186, 324, 326]. Від 22,5 % [305] до 40 % [298] пацієнтів, які страждають на епілепсію є нечутливими до АЕП, а 10 % з них мають прогресивну форму хвороби за відсутності показань до хірургічного лікування, тобто протягом життя отримують симптоматичну терапію [16, 239, 298].

На сьогодні парадигма лікування хворих на епілепсію зазнає зміни, які зводяться до якнайшвидшого застосування нефармакологічного лікування хворих на резистентну епілепсію, а саме – хірургічного втручання, або застосування стимуляцій структур мозку [324]. Подібній зміні парадигми сприяє факт відсутності впливу сучасних АЕП на ключові ланки патогенезу епілепсії [248]. Також важливою обставиною є розширення арсеналу прецизійних неінвазивних методів подразнення структур головного мозку, які довели свою ефективність при резистентних до фармакологічного лікування захворюваннях головного мозку, зокрема застосування транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) [45, 94, 96, 97, 99, 125, 160, 184, 228, 263, 335].

Однією із структур мозку, подразнення якої супроводжуються розвитком протисудомних впливів є мозочок [2, 6, 28, 50, 52, 97, 106, 148]. Механізми реалізації подібних впливів включають як транссинаптичне гальмування епілептизованих нейронів, так і здійснення подібних ефектів за рахунок вивільнення нейромедіаторів та нейромодуляторів, які забезпечують зниження збудливості нервової тканини за рахунок змін активності внутрішньоклітинних сигнальних систем та базальних метаболічних процесів. Так, збудження ядра шатра мозочка активує PPAR γ , зменшує вміст інтерлейкінів в тканині мозку [132]. Тирозин-кіназна активність необхідна для виникнення тривалої депресії кори мозочка [288], в той час

як гальмування тирозин-кіназної активності, так і збудження кори мозочка забезпечують протисудомні впливи [67, 106, 190, 278].

Однак до останнього часу не проводилось вивчення особливостей ТППС мозочка на прояви хронічного епілептичного синдрому, викликаного методом хімічного кіндлінгу, не проводилось дослідження особливостей патогенезу епілептичного синдрому за умови комбінованого застосування ТППС та препаратів – модуляторів тирозин-кінази, а також PPAR γ рецепторів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних планових науково-дослідних робіт МОЗ України, які виконувались на кафедрі біофізики, інформатики та медичної апаратури Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) за темою «Епігенетичні механізми реалізації дії фізичних факторів на структури головного мозку та гомеостаз» (№ держреєстрації 0116u008928).

Мета і завдання дослідження. *Мета дослідження* – з'ясувати патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов ТППС структур мозочка.

Для досягнення поставленої мети було передбачено постановку та послідовне вирішення наступних *завдань*:

1. Дослідити вплив транскраніальних подразнень постійним струмом (ТППС) кори мозочка на прояви хронічних та гострих епілептиформних проявів – викликаних максимальним електрошоком та застосуванням пентилентетразолу (ПТЗ).

2. Провести порівняльну оцінку ефективності ТППС кори мозку та мозочка за допомогою електродів різної полярності.

3. Вивчити особливості циклу неспання–спання за умови ТППС кори мозку та мозочка за умов моделювання кіндлінгу.

4. Дослідити особливості ЕЕГ у щурів за умови ТППС кори мозку та мозочка на моделі кіндлінгу.

5. Дослідити вплив наночастинок срібла на перебіг кіндлінгових судом за умов застосування інгібітору тирозин–кінази та ТППС мозочка.

6. Дослідити особливості проявів на ранній та пізній стадіях розвитку ПТЗ-кіндлінгу за умов комбінованого застосування ТППС мозочка та кетаміну.

7. Дослідити особливості кіндлінг-викликаного судомної активності на тлі ТППС мозочка та застосування блокатора γ -рецепторів, які активує пероксисомний проліфератор (PPAR γ)-дигліцидилового ефіру бісфенолу А - 2,2-[(1-метилетілден)біс(4,1-феніленеоксіметілен)] біс-оксірану (BADGE, 100,0 мг/кг, в/очер).

Об'єкт дослідження – поведінкові та електрографічні характеристики судомних проявів.

Предмет дослідження – особливості змін поведінкових та нейроелектрофізіологічних показників гострого та хронічного епілептичного синдрому за умов ТППС структур мозку.

Методи досліджень. Патолофізіологічні (моделювання епілептичного синдрому), біофізичні (вплив факторами фізичної природи на структури мозку), хірургічні (стереотаксичне вживлення електродів в структури мозку), нейроелектрофізіологічні (запис та аналіз електричної активності структур мозку), нейрофармакологічні (застосування нейротропних фармакологічних засобів), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на моделі ПТЗ-викликаного кіндлінгу встановлено, що ТППС мозочка незалежно від полярності електрода викликало зростання латентного періоду судом, провокованих застосуванням ПТЗ (30,0 мг/кг/ в/очер), попереджало виникнення генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів та зменшувало тривалість іктальної епілептиформної активності в структурах мозку. Визначено, що хоча ТППС фронтальних відділів кори мозку зменшує число щурів із судомними генералізованими нападами, тяжкість судом залишалась більш високою у порівнянні до ТППС мозочка. На моделі гострих ПТЗ-індукованих судом (60,0 мг/кг, в/очер) встановлено подовження латентного періоду перших судом при ТППС мозочка.

Вперше на моделі максимальних електрошокових судом встановлено, що протисудомні впливи ТППС мозочка за допомогою анода виникають протягом

перших двох годин з моменту подразнення, в той час як протисудомні впливи катоду реєструвались через годину і утримувались до десятої години післястимуляційного періоду. Визначено протилежну спрямованість впливів аноду та катоду на прояви гострих судом протягом перших півгодини післястимуляційної години спостереження.

Вперше встановлено, що на тлі застосування акситинібу – блокатора тирозинкінази типу В посилюються протисудомні впливи як ТППС мозочка, так і прецизійного подразнення дольки VI старої кори мозочка, а також блокуються проепілептогенні впливи наночастинок срібла (30 нм). Вперше встановлено розвиток протисудомних впливів ТППС мозочка на тлі уведення блокатора NMDA рецепторів кетаміну, що є більш виразними на пізній стадії формування кіндлінгу. Вперше встановлено, що блокування γ -рецепторів, які активує пероксисомний проліфератор (PPAR γ) за допомогою BADGE, (100,0 мг/кг, в/очер) усуває протисудомні впливи ТППС мозочка.

Вперше встановлено, що ТППС анодом як кори мозочка, так і фронтальної кори мозку кіндлінгових щурів збільшувало тривалість парадоксального сну та зменшувало його фрагментарність, в той час як ТППС катодом кори мозочка збільшувало латентність парадоксального сну, а ТППС катодом кори мозку зменшувало фрагментарність сну. Визначено, що ТППС мозочка катодом зменшувало потужність коливань альфа-діапазону в корі головного мозку, в той час як ТППС анодом зменшувало потужність коливань дельта-, а також альфа-діапазону з одночасним збільшення потужності коливань бета- та гама-діапазонів у фронтальній корі.

Новизна дослідження підтверджується патентом України № 133587 «Спосіб усунення епілептичної активності» Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі від 10.04.2019.

Практична цінність одержаних результатів. Отримані результати можуть бути застосовані для оптимізації протиепілептичних ефектів, яких досягають шляхом подразнень електричним струмом структур головного мозку. Зокрема, визначене в роботі посилення протисудомних впливів неінвазивного подразнення

утворень старої кори мозочка за рахунок застосування інгібіторів тирозин-кінази, а також теоретичне обґрунтування доцільності застосування агоністів PPAR γ рецепторів може бути використане для впровадження в практичну діяльність лікарів – епілептологів, та неврологічних відділень.

Результати обґрунтовують патогенетичну роль, яку відіграють залежні від активності тирозин-кінази та рецепторів PPAR γ механізми у формуванні гострого та хронічного (кіндлінгового) епілептичного синдрому. Доведена роль зазначених систем в реалізації протисудомного впливу структур мозочка, що має перспективне значення для уявлень щодо фундаментальних принципів здійснення функцій мозочка при різних функціональних станах головного мозку.

Результати досліджень впроваджено в науково-педагогічний процес на кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедрі патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі медичної фізики, діагностики та лікувального обладнання Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і задачі дослідження, методичні підходи, виконано всі експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць та рисунків, проведено аналіз та узагальнення результатів. Автором особисто сформульовано висновки роботи, написані всі розділи дисертації. Дисертантом самостійно проведено підготовку наукових праць до публікації за основними положеннями дисертації. Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу з теоретичних і методичних питань.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були публічно апробовані та дістали позитивну оцінку на XXIII всесвітньому конгресі з неврології (Кіото, Японія, 2017), Міжнародній науково-практичній конференції «Вчені майбутнього» (Одеса, 2018, 2019); конференції «Ліки-Людині.

Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2018); форумі з нейронаук «*Neuronis 2018»* (Краків, Польща, 2018); Міжнародній науково-практичній конференції «*Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»* (Полтава, 2018); VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції, присвяченій 110-річчю з дня народж. чл.-кор-та АМН СРСР, професора М. Н. Зайка (Полтава, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «*Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»* (Харків, 2018); VI міжнар. наук. конф. молодих вчених, ініційованої Фондом Першого Президента Казахстану – Елбасі Південно-Казахстанською мед. Академією (Шимкент, Республіка Казахстан); X міжнар. симпозіумі «*Актуальні проблеми біофізичної медицини»* (Київ, 2018); 20-му з'їзді Українського фізіол. тов.-ва з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю від дня народж. акад. П.Г.Костюка (Київ, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 21 наукова робота, з них одна монографія (у співавторстві), 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у зарубіжному виданні, 12 тез доповідей на наукових форумах різного рівня. Також отримано патент України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація проілюстрована 14 таблицями та 26 рисунками. Список використаних джерел містить 338 найменувань (з них 55 – кирилицею і 283 - латиницею) та займає 27 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ПАТОГЕНЕЗУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ТА МЕХАНІЗМІВ ПРИПИНЕННЯ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Згідно результатів метааналізу, яке включало 222 огляди, розповсюдженість епілепсії в Світі складає 6,38 на 1000 населення при захворюваності 61,44 на 100,000 населення [257]. Наведені дані збігаються з результатами інших епідеміологічних результатів [1, 11, 21, 49, 115].

Першочерговим в лікуванні хворих на епілепсію є призначення антиепілептичних препаратів, але незважаючи на наявність більше ніж 20 препаратів рекомендованих до застосування в клінічній практиці, третина хворих на епілепсію не демонструє позитивних терапевтичних наслідків, продовжує страждати на неконтрольовану епілепсію, тобто фармакологічно резистентну форму захворювання [18, 19, 20, 32, 185, 293]. Слід зазначити, що хворі на резистентну епілепсію далеко не у всіх випадках (близько 10,0 %) мають показання до застосування хірургічних засобів лікування, тобто при прогресуючій формі захворювання вони є умовно приреченими хворими.

Подальше удосконалення методів лікування епілепсії пов'язане як із розширенням арсеналу фармакологічних засобів за рахунок препаратів, які впливають на ключові патогенетичні ланки формування епілепсії, так і з удосконаленням методів активації структур антиепілептичної системи мозку факторами фізичної природи, серед яких прецизійний вплив електричним струмом на окремі ділянки мозку займає провідне місце [114]. Слід наголосити, що подібні впливи довели свою ефективність у разі лікування хворих на епілепсію з нечутливими (резистентними) до фармакологічного лікування формами захворювання [97, 148].

Окремим напрямом подальшого удосконалення лікування хворих на епілепсію є застосування комплексних патогенетично обґрунтованих методів лікування із застосуванням електричних подразнень (ЕП) та фармакологічних препаратів, яке включає відновлення чутливості мозку до їх дії під впливом ЕП [197]. Так, останнім

часом визначено, що транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС) окремих ділянок мозку викликає зміни функціонального стану головного мозку та забезпечує позитивну динаміку низки нейропатологічних синдромів [2, 6, 28, 50, 94, 97, 99, 102]. Подібний підхід є перспективним та потребує системного аналізу отриманих результатів за умов застосування ТППС при епілептичному синдромі [97, 203, 317].

1.1.Транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС) в контролі збудливості мозку

Численні результати застосування ТППС свідчать щодо безпечності, відсутності сторонніх ефектів, а також прецизійності впливу на окремі ділянки мозку, що вирішальним чином забезпечило високу популярність даної технології в неврологічній практиці. Так, на сьогодні ТППС використовують з метою лікування пацієнтів хворих на інсульт [287], множинний склероз [97, 203, 317], хворобу Паркінсона [319], шизофренію [63], депресію [314], хворобу Альцгеймера та больовий синдром [94, 97, 163, 316]. Незважаючи на те, що постійний електричний струм змінює фенотипічні та функціональні параметри багатьох типів клітин ссавців, включаючи нейрони та стовбурові клітини – таких як їх морфологія, орієнтація, міграція, ріст, а також метаболізм, механізми виникнення вказаних ефектів залишаються недостатньо вивченими [93, 104, 217, 338].

1.1.1.Реалізація ТППС на рівні електрогенезу мембрани нейронів

ТППС з технічної точки зору є локальним подразненням катодом чи анодом, які розташовують на поверхні черепа в зоні проекції структури мозку, на яку здійснюється вплив [302, 309]. Полярність електродів є визначальною щодо ефекту подразнення – стимуляція анодом супроводжується підпороговою деполяризацією мембрани в зоні аксонного горбика [312], зростанням імпульсної активності нейронів кори, в той час як протилежні зміни викликає стимуляція за допомогою катоду [151]. Однак, вказані ефекти не є однозначними, так як зростання часу впливу анодом супроводжується зниженням збудливості [173], а при збільшення

інтенсивності подразнення катодом спостерігаються ефекти збудження нейронів [238]. Таким чином, не тільки тип електрода визначає характер відповіді нервової тканини, але й час впливу та його інтенсивність.

Для дії ТППС характерним також є розвиток довготривалої потенціації (ДТП), за умови виникнення якої спостерігається підвищення вивільнення нейротрансмітерів, які полегшують функцію α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4- (AMPA-рецепторів), а також непрямо - рецепторів *N*-метил-d-аспартату (NMDA-рецепторів) [266]. Протилежні зміни спостерігаються при виникненні довготривалої депресії (ДТД).

Встановлено, що вхід йонізованого кальцію всередину клітини супроводжується фосфорилуванням рецепторів AMPA та зростанням їх інкорпорування до мембрани [89]. Ca^{2+} також збільшує вивільнення нейротрофічних факторів в синаптичну щілину [221]. Після активування постсинаптичного Trk рецептора, яка індукує пізню фазу ДТП, а також активує NMDA рецептори, активність яких також забезпечує ДТП, - вказана послідовність подій є характерною для впливу анодом, в той час як протилежний характер подій спостерігається за умови застосування катода [202]. Слід зазначити, що як ДТП, так і при ДТД до їх розвитку залучаються механізми модифікації експресії генів [286].

На сьогодні, крім локальних ефектів тривалої потенціації та депресії нейрональних ланцюгів в зоні подразнення [209], встановлено, що ТППС ($1,0 - 4,16 \text{ A/m}^2$) викликає збудження підкіркових утворень – зокрема червоного ядра, медіальної петлі [83], а також ядер таламусу [165]. Залишається нез'ясованим механізм виникненні подібних дистанційних ефектів [83, 140].

Одним із найбільш прийнятних механізмів реалізації впливу електродів постійного струму на нервову тканину є модифікація полярності мембрани нейронів із відповідними змінами порогу виникнення потенціалу дії [227, 243, 289]. Причому сам вплив не викликає потенціалу дії, однак змінює здатність нейрона щодо їх генерування, що може пояснюватися перш за все впливом на ефаптичні механізми контролю збудливості нейронів [136]. За умов аналізу клінічних ефектів, які викликають ТППС, йдеться про гіперполяризацію мембрани під впливом катода та

деполяризацію – за умови впливу аноду [102, 304]. Причому, важливим є виникнення вказаних змін на певній глибині нервової тканини - в зоні аксонного горбика, так як в близько розташованих до електрода мембранах характер поляризаційних змін мембрани є протилежним [77, 92, 130]. Зміна імпульсної частоти нейронів є результатом змін поляризації соматичної мембрани нейронів, а не результатом змін з боку мембрани дендритів чи аксонів [66, 87]. Подібна вибірковість пояснюється більш високою щільністю натрієвих каналів на соматичній мембрані у порівнянні до апікальних дендритів, а також їх близьким розташуванням до аксонального горбика [66].

Результати досліджень останнього часу, отриманих на зрізах гіпокампу свідчать, що збуджуючий чи інгібуючий впливи ТППС детерміновані орієнтацією аксонів в електричному полі [111]. Таким чином, більш можливим механізмом реалізації впливів ТППС є пресинаптична модуляція активності нейронів, а саме – ТППС модулює синаптичні входи до нейрона, але не викликає генерації потенціалу дії [111]. Так, в цьому дослідженні встановлено, що ТППС катодом гальмує виникнення збуджуючих постсинаптичних потенціалів (ЗПСП) та збільшує відстань між спареними стимулами для його виникнення в зрізах гіпокампа, в той час як вплив анодом забезпечує протилежну дію. Важливим результатом дослідження є також встановлений факт зникнення впливу аноду при достатньому збільшенні інтенсивності стимуляції, що може пояснюватись виникненням гіперполяризації мембрани, яку зазвичай викликає анод [92, 111].

Також визначено полегшення синаптичних аферентних входів до первинної рухової кори під впливом ТППС анодом [92], що супроводжувалось полегшенням виникнення рухових викликаних потенціалів [289]. За умов варіації параметрів парної стимуляції, яку здійснювали сумісно з ТППС у кролів на тлі їх вільної поведінки також отримано підтвердження механізму реалізації впливу на рівні модифікації пресинаптичних механізмів [320].

Прикінцевий ефект ТППС є результатом геометричних співвідношень напрямку течії струму та орієнтації нейронів в просторі [111]. Так, зокрема, взаємодія струму (технічного напрямку – від аноду до катоду), який спрямований

паралельно сома-дендритній осі викликає гіперполяризацію мембрани тіла нейрона та гальмує виникнення потенціалу дії; з іншого боку, - напрямок вздовж дендрито-сомальної вісі супроводжується деполяризацією мембрани тіла нейрона та полегшенням виникнення потенціалу дії [179, 261]. Отже, згідно наведених даних, електрод однієї і тієї ж полярності здатен індукувати протилежні функціональні ефекти залежно від положення електродів відносно вісі пірамідальних клітин кори мозку, а також результуючої сили струму в зоні стимуляції [143]. Відповідно до вказаних закономірностей певну роль може відігравати розташування «протилежного» (не стимулюючого) електроду, наприклад в тканинах голови чи екстрацефально, що відповідним чином змінює напрямок проходження електричного струму [211].

Але, навіть якщо ТППС – викликана модуляція залежить від орієнтації нейрона в електричному полі, важко визначити наявність поляризації нейрональних субкомпартментів в такому утворенні яким є первинна рухова кора [270], так як аксони та дендрити формують синапси, орієнтація яких є хаотичною. Крім того, результат ТППС також залежить від виразності «закорочення» струмів в м'яких тканинах черепа [159]. Важливе значення також має форма/розмір електродів, коректність їх розташування та величина піделектродного опору [311].

1.1.2. Вплив ТППС на метаболічні процеси в тканині мозку

Слід підкреслити, що в механізмах впливу ТППС на епілептогенне збудження можуть приймати участь метаболічні порушення, зміни функціонального стану нейромедіаторних та нейромодуляторних систем мозку [197]. В основі подібних впливів може знаходитись асиметрична зміна локалізації рецепторів на мембрані [104, 198], завдяки якій рецептори ацетилхоліну та сімейства тропоміозин-кінази (Trk) пересуваються вздовж мембрани та зосереджуються на межі електричного поля, що забезпечує електротаксис [104]. Крім того, визначено активацію тропоміозин-кіназних рецепторів (Trk) як механізм впливу аноду [196, 249], яка

вказує на роль агоніста Trk рецепторів - нейротрофічного фактору мозку (BDNF) у розвитку відповідних ефектів [171].

Тривалі нейромодуляторні впливи в структурах мозку, на які спрямовано вплив ТППС, спостерігаються після його припинення [196]. В розвитку подібних змін важливою є роль синаптичних рецепторів, так як виразність ТППС-індукованої тривалої потенцації залежить від орієнтації дендритів в електричному полі постійного струму [111], що стосується перш за все NMDA рецепторів [244]. Так, полегшення (фасилітація) є найбільш виразною за умови, коли постсинаптична мембрана соми та дендритів є деполяризованою [111]. Виразність змін також є найбільшими в ділянці, яка знаходиться ближче до негативного краю електричного поля, в якій найбільш виразним чином відбувається відкриття вольт-залежних йонних каналів і активація NMDA рецепторів (за рахунок усунення блокуючої дії йонів Mg^{2+}) [183].

Експресія BDNF відіграє роль важливого фактора, який впливає на виразність нейромодуляторних впливів ТППС [117]. Так, хоча під впливом аноду та напруженості електричного поля 0,75 В/м спостерігається зростання амплітуди ТППС, подібний ефект відсутній у зрізах мозку мишей з відсутністю генів BDNF, а також за умов фармакологічної блокади Trk типу В [117]. У пацієнтів з поліморфізмом BDNF Val66Met, який впливає на вивільнення BDNF, ефективність навчання моторним навичкам за умови п'ятидобового впливу ТППС є значно нижчою у порівнянні до такої у здорових волонтерів [117]. Подібний поліморфізм також усуває зміни збудливості спинного мозку, які спостерігаються під час вказаного впливу постійним струмом [187].

Під впливом ТППС за допомогою анода збільшується амплітуда та зростає частота імпульсної активності глутаматергічних нейронів, в той час як вплив катодом забезпечує протилежну дію [87, 310]. В той же час, незалежно від полярності електродів активність інтернейронів зменшується у здорових волонтерів, що трактується як ефект зменшення вивільнення ГАМК [208]. Вміст глутамату також редукується під впливом катоду в клінічних спостереженнях, в той час як вміст дофаміну зростає у інтактних щурів [208, 318]. Зростання ріст-асоційованого

протеїну -43 (GAP-43), який синтезується під час росту аксонів, а також мікротубулі - асоційованого протеїну -2 (MAP-2), який залучається до ремоделювання дендритів та зростання їх щільності, було встановлено за умови ТППС за допомогою аноду у щурів з ішемічним ушкодженням мозку [335].

Таким чином, вплив анодом може забезпечувати як нейропротекторні, так і нейродегенеративні ефекти. Однак, немає даних щодо подібної модуляції, викликані катодом. Так у щурів із ішемією мозку ТППС за допомогою катоду знижується вміст білка, який зв'язує йонізований кальцій (Iba1^+), CD 45^+ , а також знижується число клітин з високою активністю каспази -3, в той час як вплив анодом викликало протилежні зміни [274]. У щурів з модельованим хронічним стрес-індукованим больовим синдромом, вплив анодом також приводить до зниження вмісту фактору некрозу пухлин – альфа ($\text{ФНО-}\alpha$) [268]. Також наведено дані щодо підвищення вмісту ендотеліального фактора росту (VEGF), що спостерігали в периферійних тканинах при дії постійного струму [78, 131]. Також в механізмах впливу аноду у мишей з модельованою ішемією мозку зазначено ефект підвищення проникності ГЕБ з розвитком геморагії [274].

В роботі Podda M.V. et al., (2016) ТППС протягом 20 хвилин у мишей викликало посилення гіпокампальної тривалої потенціації, покращення процесів навчання та пам'яті протягом одного тижня після подразнення. Подібний ефект розвивався паралельно зі зростанням збільшення ацетилювання промотора BDNF, зростанням експресії екзонів I та IX BDNF, а також зростанням вмісту BDNF в тканині гіпокампу. Крім того, у мишей з ТППС також визначалось збільшення фосфорилування транскрипційного фактору CREB (цАМФ – response element-binding protein), а також зв'язування pCREB з промотором I BDNF. В той же час, гальмування ацетилювання так само як і блокування активності тирозин-кінази усувало ефекти ТППС як на молекулярному, так і на електрофізіологічному та на поведінковому рівнях. Отримані результати дозволили авторам дійти висновку, що ТППС-викликане підвищення ефективності навчання та пам'яті реалізується на рівні ремоделювання хроматину - BDNF послідовності, що викликає підвищення експресії цього гену і забезпечує виникнення тривалих нейропластичних змін. Слід

також зазначити, що продукція BDNF збільшувалась в тканині гіпокампу під впливом ЕП мигдалика у щурів [62]. Розвиток тривалої потенціації, викликаной тета-стимуляцією в нейронах гіпокампу, супроводжувався виразним та тривалим посиленням активності тирозин-кінази, причому нейрональна депресія, яку викликали низькочастотним подразненням не супроводжувалась змінами активності ензиму [224]. В той же час як ТМС, так і електроконвульсивний шок не викликають зміни вмісту BDNF в сироватці крові пацієнтів, які страждають на резистивну до лікування форму депресії [126].

Таким чином, ТППС мозку забезпечує комплексні та виразні зміни з боку численних нейромедіаторних систем мозку, що підтверджують результати нейрофармакологічного аналізу впливу ТППС, яке змінює ефекти препаратів, механізм дії яких пов'язаний із блокуванням натрієвих та кальцієвих каналів, змінами ГАМК- дофамін-, серотонін- ергічних, а також інших нейромедіаторних систем мозку [197].

1.1.3. Функціональні зміни мозку за умов ТППС

Ефективність ТППС залежить від вихідного функціонального стану структур мозку, а саме від фази циклу неспання–спання, на тлі якої здійснюється подразнення мозку [86, 219, 285]. У відповідності до відомого факту, щодо найбільш раннього розвитку EEG ознак сну у фронтальних відділах кори мозку [166, 325], а також домінування повільнохвильової активності протягом сну саме в цій зоні кори мозку [118], результатом подразнення фронтальних відділів кори було зростання спектральної потужності повільнохвильової активності як у практично здорових [219], так і при захворюваннях головного мозку [86, 285]. Крім того, ТППС фронтальних відділів кори мозку за допомогою анода має своїм наслідком індукцію неспання [57, 135, 144, 210, 302, 322].

Дослідження EEG свідчать, що вплив ТППС специфічно змінює спектральні характеристики EEG. Так, узагальнюючи результати подібних досліджень можливо зазначити, що стимуляція за допомогою анода збільшує потужність коливань EEG бета-діапазону [175, 223, 255], а також викликає редукцію потужності коливань

дельта-, тета- та альфа-частотного діапазону [141, 175, 178, 223, 255], в той час як ТППС за допомогою катоду зменшує потужність коливань бета- та гамма-діапазонів [231], при одночасному зростанні потужності коливань тета- та дельта-діапазонів [229]. Отже, зважаючи на те, що зменшення потужності коливань низької частоти на тлі зростання високочастотних є реакцією десинхронізації ритмів ЕЕГ, вплив аноду таким, яке викликає пробудження (arousal) кори.

Значні зміни показників ЕЕГ та функціонального стану мозку відбуваються при інших режимах здійснення транскраніальних подразнень електричним струмом. Так, близьким за технічними особливостями виконання подразнення є транскраніальні подразнення змінним електричним струмом, в основі впливу яких знаходяться періодичні зсуви трансмембранного потенціалу, перемінними деполяризуючими та гіперполяризуючими змінами залежно від фази коливання струму. За подібних умов реалізуються резонансні впливи на нейронні мережі із зростаючим в такт резонансу заохоченням до виникнення ефектів нейронних мереж [59, 302].

Використання ТППС перемінним струмом фронто-скроневих ділянок кори головного мозку викликає резонансні зміни відповідного частотного діапазону ЕЕГ, що встановлено для тета-діапазону [330], гамма-діапазону [174], а також альфа-діапазону коливань – при подразненні потиличних відділів кори [147, 150, 159, 337]. Також подібні ефекти було встановлено і для дельта-діапазону, для яких також визначено залежність від фаз циклу неспання–спання при частоті подразнення 0,75 Гц [149, 323].

Таким чином, на відміну від впливу перемінним струмом, при проведенні ТП постійним струмом відсутні резонансні ефекти щодо спектральної потужності окремих ритмів ЕЕГ.

Разом з тим, заважаючи на технічні особливості виконання ТППС, проблема впливу анодом чи катодом залишається актуальною і для застосування впливу перемінним електричним струмом, а також імпульсами постійного струму – «осциляторної» ТППС. Так, при застосуванні імпульсів постійного струму більшу ефективність має вплив анодом у порівнянні до впливу катодом [142, 284].

Таким чином, наведені результати свідчать що у виникненні ефектів ТППС у відношенні активності кори мозку мають значення як параметри подразнення – полярність, частота, зона впливу ТППС, так і вихідна (фонова) активність мозку. Певні особливості ТППС, а саме – виникнення синхронізуючих ЕЕГ-ефектів при впливі катодом та десинхронізуючих – при впливі анодом дозволяють передбачати можливість модуляції епілептиформної активності за допомогою ТППС.

В дослідженні Kamida T. et al., (2013) у щурів з амігдалярним електростимуляційним кіндлінгом засвідчило, що через добу після останнього кіндлінгового подразнення ТППС катодом знижувало тяжкість судомних проявів, скорочувало тривалість післярозряду, викликаного ЕП мигдалика, а також підвищувало поріг його виникнення. Визначення когнітивних функцій в плавальному тесті Моріса, яке було проведено на другу добу з моменту відтворення кіндлінга, також засвідчило суттєвий позитивний ефект. Таким чином, автори дійшли висновку щодо позитивного впливу ТППС на прояви кіндлінг – провокованої епілептичної активності.

Метааналіз даних щодо застосування ТППС у пацієнтів хворих на епілепсію та на експериментальних моделях епілептичного синдрому проведено D. San-Juanetal., (2015). Автори зазначили, що вимогам аналізу відповідало 9 публікацій (3 – експеримента на тваринах та 6 – клінічних результатів), які включали всього 109 тварин та 65 пацієнтів, яким здійснювали ТППС з приводу епілепсії. Як *in vivo* так і *in vitro* дослідження в експерименті засвідчили, що постійний струм ефективно пригнічує епілептичну активність без завдання травми нейронам. Клінічні результати засвідчили, що в 4 із 6 роботах (67 %) наведено результат ефективного зниження судомних проявів і в 5 із 6 – пригнічення інтеріктальних проявів. Таким чином, автори дійшли висновку щодо доцільності подальшого дослідження протисудомної ефективності ТППС, з методом визначення оптимального протоколу його застосування.

Позитивний ефект ТППС встановлено в роботі Tekturk P. et al., (2016) у пацієнтів зі скроневою епілепсією. Автори показали ефективну редукцію проявів скроневої епілепсії при здійсненні на скроневу зону від трьох до п'яти сеансів

ТППС за допомогою катода. Gswind M., Seek M., (2016) визначили, що ТППС катодом ефективно пригнічувало епілептиформні прояви у 20 % пацієнтів зі скроневою епілепсією. В дослідженні Yang D. et al., (2019) встановлено, що ТППС катодом (1-2 мА, 40 хв щодобово протягом двох тижнів) спрямоване на скроневі зони кори мозку у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії супроводжувалось суттєвим зменшенням судомних проявів в період другого–четвертого місяців з моменту припинення ТППС. Причому, у трьох із семи пацієнтів терапевтичний ефект був стійким.

Таким чином, наведені результати свідчать щодо можливості припинення судомних проявів як за умов експерименту – на моделі електростимуляційного кіндлінгу, так і в клінічній практиці.

1.2.Механізми реалізації протисудомних ефектів електричних подразнень мозочка

Мозочок є нейрональним утворенням, діяльність якого перш за все спрямована на контроль рухової активності [160]. Однак останнім часом роль мозочка інтенсивно вивчається в процесах навчання, когнітивних функціях, емоціях, різноманітних формах поведінки [263, 290], регуляції циклу неспання–спання [308]. Застосування при дослідженні нейрональних зв'язків нейротропних вірусів, а також транснейрональних маркерів дозволило встановити наявність сполучення мозочка не тільки з первинною руховою корою, а також з премоторними, префронтальними та парієтальними відділами кори головного мозку [290].

Встановлено, що зубчасте ядро мозочка має дисинаптичні зв'язки зі стріатумом [296], а субталамічне ядро базальних гангліїв має проекції до кори мозочка [84]. Подібні зв'язки між мозочком та базальними гангліями дозволяють зрозуміти причетність мозочка до порушень, які виникають в результаті дисфункції базальних гангліїв – наприклад, при хворобі Паркінсона та дистонії [259, 334]. Так, встановлено, що мозочок має аферентні дофамінергічні входи від вентрального тегментума та компактної частини чорної речовини [121, 199, 201, 226, 236]. Крім того, в мозочку присутні дофамінові D 1–3 рецептори [154, 168]. За допомогою

функціональної МРТ визначено активацію структур мозочка у хворих на хворобу Паркінсона під час виконання рухових актів [222, 271], а також під час навчання [80, 108]. Подібні результати отримано і за допомогою методу позитронної емісійної томографії [134].

Через те, що мозочок має численні зв'язки з ділянками як рухової, так і багатьма іншими ділянками неокортексу, неінвазивні методи активації мозочка – транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) та транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС) за короткий термін набули великої популярності в різних напрямках нейробіології, та нейрофізіології зокрема [228].

Ugawa et al., (1995) встановили, що транскраніальне подразнення поодинокими магнітними імпульсами мозочка викликає пригнічення амплітуди викликаних рухових потенціалів, які було спричинено за допомогою ТМС контрлатеральних відділів рухової кори з затримкою в декілька мілісекунд. Подібний гальмівний вплив був опосередкований нейрональними зв'язкам мозочка та первинної рухової кори і отримав назву «мозочкове гальмування мозку» (cerebellar brain inhibition (CBI)).

Мозочок приймає участь в механізмах контролю епілептогенного збудження і його електричне подразнення забезпечує позитивні протисудомні ефекти у хворих на епілепсію [123]. Одним із механізмів протисудомного впливу є гальмівний вплив мозочка на таламо-кортикальну синхронізуючу систему із наступним пригніченням епілептогенезу за механізмом дисфасилітації [294]. Саме розрив функціональних взаємозв'язків в таламокортикальній системі викликає пригнічення генералізованої спайк-хвильової активності у мишей [106]. У 76 % пацієнтів (87 із 115) хворих на епілепсію ЕП ядер мозочка забезпечувало зниження судомних проявів [113]. Причому, у 27 % з них повністю усувались судоми, а у 49 % - частково. Найбільш виразним лікувальний ефект був у пацієнтів з генералізованими тоніко-клонічними судомами [113]. Velasco F. et al. (2005) із застосуванням подвійного сліпого методу в рандомізованих групах пацієнтів провели оцінку ефективності ЕП верхньо-медіальних відділів кори палеоцеребелуму. Автори зазначили, що ЕП протягом півроку забезпечувало позитивний лікувальний ефект у всіх пацієнтів без винятку і

в середньому тяжкість судом зменшувалась на 41 % (14–75 %) порівняно до групи контролю. Через два роки у трьох пацієнтів спостерігалось подальше зниження судомних проявів [123]. Не дивлячись на обмежене число клінічних спостережень, подальше дослідження ефективності ЕП мозочка при епілепсії є доцільним [181].

Характер ефекту, який викликано ТППС мозочка залежить від інформативного показника (функції), яку досліджують, так як різні функції є притаманними різним ділянкам кори мозочка, які відрізняються між собою як структурою внутрішньокортикальних, так і еферентних зв'язків. Крім того, важливим є тривимірна орієнтація аксонів клітин Пуркінє щодо вектора електричного поля. В низці робіт встановлено залежність специфічності ефекту від полярності електрода [94, 97, 163, 205, 206], в той час як є дані щодо відсутності подібної залежності [96, 99]. Подібне протиріччя може пояснюватися відмінностями розміру електродів та їх монтажу на поверхні черепа, а також варіативністю інтенсивності подразнення [238]. Зокрема, у випадках дослідження когнітивних функцій та емоцій застосовується класична монополярна конфігурація, в дослідженнях рухової активності використовують монтаж індиферентного електрода на іпсілатеральних ділянках обличчя [97, 206].

Очевидно, що ТППС мозочка може включати ефекти на збудливість нейрональних структур мозочка, які безпосередньо виникають протягом подразнення, а також постстимульні зміни збудливості. Подібне розмежування ефектів ТППС є подібним до такого, що спостерігається в корі головного мозку [95], згідно з яким в розвитку впливів важливу роль відіграють механізми довготривалої потенціації. З точки зору мішеней впливу електричного струму, в основі безпосередніх ефектів ТППС знаходяться зміни активності клітин Пуркінє [100], в той час як деполяризація гальмівних нейронів Гольджі є відповідальною за виникнення довготривалих (постстимульних) змін [169]. Оскільки клітини Пуркінє є єдиним еферентним виходом кори мозочка, їх активація викликає гальмування нейронів відповідних ядер мозочка, що знижує збудливість нейронів рухової кори (СВІ-феномен) [207]. Однак остаточний вплив ТППС мозочка залежить також від полярності електрода, яким здійснюється вплив на кору мозочка, а також від

інтенсивності подразнення та характеру зв'язків ділянки кори, яка підпадає під подразнення. Важливо також зазначити, що результати ТППС, отримані за експериментальних умов на тваринах є більш виразними у порівнянні до таких, які отримано за аналогічних умов подразнення у пацієнтів [100, 109, 203].

На молекулярному рівні визначено, що ТППС мозочка впливає на низку нейротрансмітерних та сигнальних систем [208]. Так, встановлено, що дві головні нейротрансмітерні системи мозочка – глутаматна та ГАМК демонструють виразні зміни викликані ТППС сенсомоторної зони [208]. Крім того, концентрація міо-інозитулу в тканині мозочка також змінюється під впливом слабкого електричного поля, тобто такої величини, яка застосовується при ТППС [218]. Також встановлено, що ТППС змінює стан дофамінергічної системи мозку, можливо, за рахунок бісинаптичного шляху, який має мішенню інтраламінарні ядра таламуса та дорзолатеральний відділ шкарлупи [296]. Слід зазначити, що в мозочку представлені всі типи дофамінергічних рецепторів, які за своїми властивостями відповідають рецепторам стріатуму [184], а церебелярні впливи на стріатум, які реалізуються через зв'язки його ядер з таламічними ядрами викликають зниження функції стріарних D1 рецепторів [154].

Galea J.M. et al., (2009) визначили, що вплив анодом постійного струму викликав зростання мозочкового гальмування мозку за рахунок збільшення імпульсної активності клітин Пуркінє, що, в свою чергу, викликало гальмівний вплив на дентато – таламо – кортикальну систему. Тим не менш, Doeltgen S.H., et al. (2016) визначили, що подразнення анодом постійного струму супроводжується протилежним за своїм знаком впливом на інгібуючі еферентні впливи мозочка, що, таким чином, передбачає не збільшення активності клітин Пуркінє, а її зменшення. Таким чином, існують протилежні точки зору щодо ефектів ТППС на характер активності нейронів кори мозочка. На сьогодні достеменно невідомо, чи є вплив ТППС мозочка залежним від полярності електрода [97]. Також, мало вивченим є питання щодо можливої модуляції активності клітин кори мозочка та поведінкові кореляти як на протязі самого впливу, так і в постстимульному періоді.

Слід зазначити, що одним із можливих механізмів реалізації протисудомних ефектів з боку мозочка є вплив на активність тирозин-кіназної сигнальної системи мозку [98]. Подібний механізм є притаманним для реалізації різних активуючих впливів на структури антиепілептичної системи мозку (АЕС) [26]. Так, в роботах Wang H.Y. (2011) та Niimi M. (2016) встановлено, що ритмічні транскраніальні магнітні стимуляції (ТМС) низької частоти, які одним із наслідків мають пригнічення судомної активності, також забезпечують підвищення процесії нейротропного фактору мозку (BDNF), який викликає активацію тирозин-кінази B в префронтальній корі мозку. Тривалі ТМС супроводжуються підвищенням продукції крім BDNF також холецистокініна, але не змінюють вміст мРНК NPY пептида [191].

Таким чином, наведені дані літератури свідчать, що вплив як аноду так і катоду на мозочок реалізуються за рахунок залучення різноманітних механізмів, що добре відомо для ТППС кори головного мозку [208, 250], а також ТППС спинного мозку [94]. Специфічність ефекту подразнення багато в чому залежить від вихідного рівня збудливості, рівня поточної активності структур мозочка, що відомо для впливів на структури кори головного мозку [306].

ТППС мозочка є безпечним та ефективним засобом нейростимуляції, неінвазивний характер якого забезпечує широке впровадження в наукову та практичну діяльність. Незважаючи на відмінності патофізіологічних механізмів низки нейропатологічних синдромів ТППС мозочка виявилась ефективною щодо припинення проявів рухових розладів – від мозочкової атаксії до дистонії, контролю дискинезій, викликаних L-дофаміном у пацієнтів з хворобою Паркінсона, а також нейропатологічних синдромів в патогенезі яких переважають порушення когнітивних функцій, порушень емоційної поведінки, а також стану ноціцептивної системи.

1.3. Нейромодуляторні механізми реалізації протисудомних впливів

Розробка більш ефективних методів лікування фармакологічно резистентної форми епілепсії вочевидь пов'язана з впливом на раніше невизначені, відмінні від відомих на сьогодні, патогенетичні ланки розвитку епілептогенного збудження.

Одним із таких підходів є застосування фармакологічних препаратів, які зменшують активність тирозин-кінази типу B, яке розглядається в якості нового стратегічного підходу до розробки ефективних методів лікування епілепсії [213].

Встановлено критичну роль, яку відіграє підвищена активність тирозин-кінази у формування амігдалярного електростимуляційного кіндлінгу – при внутрішньошлуночковому застосуванні антитіл до рецепторів тирозин-кінази попереджалось виникнення кіндлінгових судом [190]. Дефіцит фін-тирозин-кінази, який є необхідним для розвитку тривалої потенціації в гіпокампі, має своїм наслідком зниження здатності до розвитку кіндлінгових судом [153], в той час як підвищення її активності супроводжується прискоренням формування амігдалярного кіндлінгу у мишей [164]. Було встановлено, що фосфорилування 2B субодиниці NMDA рецептора, яке є відповідальним за подібне прискорене формування судомних ефектів кіндлінгу, відбувається за участі тропоміозин-кіназ типу B (TrkB) [164], а не TrkC [110].

Один із найбільш селективних інгібіторів тирозин-кінази рецепторів ендотеліального фактора росту судин (VEGF) акситиніб, який здійснює високоселективне гальмування рецепторів - VEGFR-1, VEGFR-2, та VEGFR-3 [75, 81, 103, 276], викликає протисудомний ефект на моделі ПТЗ - індукованого кіндлінгу [67]. Зважаючи на роль фактору VEGF у контролі збудливості мембрани [291] можливою є суттєва роль неоангіогенезу у формуванні хронічної епілептичної активності.

Слід зазначити, що виникнення протисудомної дії інгібіторів тирозин-кінази потребує тривалого застосування препаратів [190]. Але короткотермінових антиконвульсивних ефектів не слід виключати із спектру впливів акситинібу. Так, для дії VEGF на нейрональну мембрану характерними є гострі впливи [291, 329], а прямий вплив VEGF на культуру гіпокампальних нейронів має своїм безпосереднім наслідком зменшення Na^+ канал- залежної збудливості гіпокампальних нейронів, яке виникає за рахунок змін вольт-залежних характеристик йонного каналу [291]. Крім того, локальне підведення VEGF викликає пригнічення струму $I(K)$ спрямованого назовні клітини, яке спостерігалось на ізольованих гіпокампальних

нейронах, виділених на 14 добу з моменту народження щура [329]. Лезтауртініб (SEP-701), який також має здатність зменшувати активність TrkB, викликає протисудомні ефекти після однократного застосування на моделі каїнат-провокованих судом [189]. Таким чином, інгібітори тирозин-кінази здатні викликати «гострі» протисудомні ефекти, виразність яких залежить від функціонального зв'язку натрієвого каналу з Fyn, а також від здатності інгібіторів тирозин-кінази модулювати активність Na(V)1.2 каналів шляхом фосфорилування тирозину [265].

Останнім часом визначено наявність тирозин-кіназної активності у сигнального акцепторного комплексу рапаміцину у ссавців (mTOR), порушення функції якого, детерміноване як генетично, так і набутого характеру, супроводжується підвищенням збудливості нейрональних структур головного мозку та виникненням епілептиформної активності [223, 327]. Так, рапаміцин ефективно впливає на фосфорилування рецепторів інсуліну (InsR), а також інсулін-подібного фактору росту-1 (IGF-IR), які є ліганд-залежними тирозин-кіназами [214]. Подібний ефект, який свідчить щодо тирозин-кіназної активності mTOR, пояснюється його численними функціональними зв'язками. Крім того, піоглітазон – агоніст PPAR- γ , який одночасно гальмує сигнальний шлях, обумовлений mTOR і здійснює протиепілептичну дію на моделі ПТЗ-викликаного епілептичного статусу у щурів [243].

mTOR є значним за розміром багатодоменним білком; домен, який є відповідальним за каталітичну функцію нагадує такий, який є у ліпідних кіназ – таких як фосфоінозід-3-кінази (PI 3-кіназа), але mTOR має властивості протеїн-кінази, яка стимулює анаболічні процеси [221, 275, 331].

Активність mTOR є важливою в регуляції клітинного метаболізму, росту, розвитку структури клітини, проліферації, а також загибелі через механізми апоптозу та аутофагії [188, 332]. Стан mTOR, визначає широке коло функцій - від синаптичної пластичності до навчання [70, 216], а також нейрогенез, морфологічні особливості дендритів та аксонів нейронів [73, 112, 264, 333].

ПТЗ-викликані кіндлінгові судоми супроводжуються швидким збільшенням активності mTOR, яка триває декілька годин, а також наступним періодом зростання активності, яке реєструвалось протягом декількох діб до декількох тижнів [232].

В свою чергу інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, конкурентні блокатори АТФ) здійснюють виразні протисудомні впливи як на генетично-обумовлених моделях експериментальної епілепсії (наприклад, моделі туберозного склерозу у мишей, а також на моделі спадкової абсансної епілепсії WAG/Rij у щурів), так і на моделях набутих форм епілептичного синдрому – каїнат-, пілокарпін-викликаних судамах [333]. Важливо, що в клінічній практиці у пацієнтів з туберозним склерозом, а також кортикальною дисплазією інгібітори mTOR також викликають виразні протисудомні ефекти [232].

Таким чином, наведені дані, які вказують на важливу роль mTOR в патогенезі судомних синдромів, свідчать щодо актуальності подальшого вивчення їх ролі в припиненні епілептиформних проявів з позицій розробки патогенетично-виправданих методів лікування епілепсії, пов'язаних з механізмами гальмування тирозин-кіназної активності.

У дослідженнях [132] визначено, що ефекти електричних стимуляцій ядра шатра мозочка, здійснюються на тлі підвищення експресії в структурах мозку γ -рецепторів, які активує пероксисомальний проліфератор (PPAR γ). Причому, активація PPAR γ викликає гальмування mTOR-рецептора [243]. Зважаючи на протисудомну ефективність стимуляції ядра шатра [148], а також агоністів PPAR γ , зокрема піоглітазону [56, 176, 292], можливою є роль вказаних рецепторів у реалізації протисудомного впливу ТППС мозочка.

Сімейство PPARs є представником ядерних рецепторів гормонів, яке включає три ізоформи: α , δ та γ [297]. PPARs формують гетеродимери з ретиноїдним X рецептором і зв'язуються з послідовністю ДНК, яке має назву PPAR – реагуючий елемент, що має своїм наслідком зміну транскрипції відповідних генів. Гени – мішені PPARs задіяні в регуляції метаболізма та енергетичного гомеостазу, клітинної диференціації та запалення [200, 225, 253, 295].

PPARs мають значний за розмірами домен зв'язування лігандів завдяки чому можуть бути активовані різними за структурою хімічними агентами, включаючи низку рослинних екстрактів [220]. Ендогенні активатори PPARs включають ненасичені жирні кислоти: ліноленову та лінолейову кислоти, петроселенову кислоту, а також арахідонову кислоту з EC_{50} значеннями в межах 2–20 μ M [146]. Ейкозаноїди такі як 15-докси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (15d-PGJ₂) та 8S-НЕТЕ також взаємодіють з PPARs, з pEC_{50} значенням біля 6.3 [146]. В клінічній практиці агоністи PPAR α використовують при лікуванні порушень обміну холестерину завдяки їх впливу на метаболізм триглицеридів- зокрема, препарати на основі фібрату [307], а PPAR γ агоністи використовують при лікуванні інсулінової резистентності для зниження вмісту глюкози в крові, зокрема, тiazолідіндіони [90].

Починаючи з 2002 р. з'явилися результати щодо здатності ендоканнабіноїдів, ендоканнабіноїд-подібних речовин, фітоканнабіноїдів та синтетичних лігандів каннабіноїдних рецепторів зв'язуватись та активувати PPARs [234]. Подібний взаємозв'язок обґрунтовано результатами генетичних досліджень, досліджень зв'язування лігандів, застосуванням селективних антагоністів, спостереженнями на «нокаутних» мишах, а також в досліджах із застосуванням малих інтерферуючих РНК в «нокдаунтних» дослідженнях [177].

Зважаючи на солідний арсенал методичних підходів та отримані результати, все більше вимальовується роль PPAR як фізіологічної основи розвитку ефектів каннабіноїдів, в тому числі і у відношенні до протисудомних впливів [235].

В контексті взаємодії зазначених нейромодуляторних систем важливо підкреслити, що активація PPAR γ інгібує активність тирозин – кінази, що забезпечує протипухлинну дію тiazолідіндіонів [138, 254]. Можливою є також участь ендогенної пуринергічної системи та АМРА рецепторів, які відіграють активну роль в реалізації протисудомної дії кетогенної дієти [88]. Крім того, в спектрі механізмів протисудомної дії агоністів PPAR γ є компонент антиоксидантної дії препаратів [258], який є притаманним механізмам дії протисудомних чинників.

Активація PPAR- γ забезпечує низку ефектів, які проявляються у вигляді перш за все нейропротекторної дії [65], аналгезії [90], а також протизапальних впливів

[272]. Крім того, варто зазначити, що спектр активності рецепторів не обмежується вказаними аспектами, а включає також антиканцерогенну дію [246], контроль когнітивних функцій та пам'яті (навчання), контроль стану серцево-судинної системи, а також регуляцію метаболізму та харчової поведінки [65].

Активация PPAR- γ за допомогою тіазолідиндіонів, зокрема піоглітазону попереджала розвиток нейродегенеративних змін за рахунок виразної протизапальної дії, покращувала функцію мітохондрій та редукувала загибель нейронів [56]. Піоглітазон також здійснював нейропротекторну дію у відношенні до впливу бактеріального ліпополісахариду, який, в свою чергу, здійснювався за участі ендогенної системи оксиду азоту [247]. Також встановлено, що піоглітазон шляхом пригнічення експресії ФНО- α та ІЛ-1 β зменшував летальність у мишей із септичним шоком [300].

На моделі фебрильних судом у новонароджених щурят застосування піоглітазону (5,0-20,0 мг/кг, в/очер) забезпечувало протисудомну, протизапальну, антиапоптичну дію, а також попереджало когнітивний дефіцит [65]. На моделі гострих ПТЗ-індукованих (60,0 мг/кг, в/очер) судом, а також на моделі кіндлінгових судом (40,0 мг/кг, в/очер кожну другу добу на протязі 17 діб) у мишей застосування піоглітазону (10,0 мг/кг, в/очер) попереджало виникнення судом та збільшувало латентний період їх виникнення [56]. Крім того, піоглітазон попереджав кіндлінг-індуковані порушення – зростання в корі мозку вмісту ФНО-альфа, ІЛ-10, простагландину PGE(2) та активності каспази -3, а також попереджав зростання вмісту цитокинів на моделі гострих судом. Подібні ефекти, за винятком відсутності впливу на вміст ІЛ-10, здійснював вальпроат натрію в дозі 50,0 мг/кг, в /очер.

Важливо підкреслити, що контроль епілептогенного збудження, який досягається шляхом ЕП структур мозку також досягається за участі PPAR. Зокрема, в дослідженні Liu B. et al., (2017) було встановлено, що ЕП ядра шатра супроводжується підвищенням експресії PPAR γ а також зменшенням апоптозу, проявів запалення, редукуванням зони ішемічного ураження мозку у щурів лінії Sprague-Dawley. Таким чином, автори дійшли висновку, що нейропротекторна дія ЕП ядра шатра опосередкована зростанням у щурів лінії Sprague-Dawley

функціональної активності PPAR γ . Слід підкреслити, що автори не виявили впливу ЕП ядра шатра на експресію прозапальних цитокинів. Цей результат відповідає раніше отриманим даним щодо відсутності впливу ЕП кори мозочка щурів на вміст фактора некрозу пухлин-альфа в корі головного мозку [280].

Встановлено, що введення піоглітазону – агоніста PPAR-гамма рецепторів (40 і 80 мг/кг) викликало доза-залежне зростання порогу ПТЗ-індукованих судом [252]. Блокатор PPAR-гамма - GW9662 усував протисудомну дію піоглітазону (40 mg/kg). Застосування L-NAME - неспецифічного інгібітора синтази оксиду азоту (1, 3 and 10 мг/кг), а також аміногуанідину - специфічного інгібітора індукбельної синтази оксиду азоту iNOS (100 мг/кг) також усувало протисудомну дію піоглітазону (40 мг/кг), в той час як L-аргінін в неефективній дозі (100 мг/кг), потенціював протисудомний вплив підвищував поріг виникнення судом при поєднанні із самостійно неефективною дозою піоглітазону (20 мг/кг). Отже, автори зазначають, що протисудомний вплив піоглітазону на ПТЗ-індуковані судоми у мишей усувається застосуванням антагоніста PPAR- γ і цей ефект реалізується за участі системи оксиду азоту, так як специфічний, так і неспецифічний інгібітори синтази оксиду азоту його усували, а застосування прекурсора оксиду азоту - L-аргініну посилювало його виразність. Також важливим є встановлене посилення протисудомної дії кетогенної дієти під впливом піоглітазону у відношенні до виникнення флуоротил-індукованих судом [292].

В дослідженні Lucchi C et al., (2017) було вивчено механізми реалізації протисудомної дії агоніста грелінових рецепторів EP-80317, який є фармакологічно активними у відношенні до рецепторів PPAR γ . Автори встановили, що застосування антагоніста PPAR γ GW9662 усувало протисудомний ефект EP-80317 як на моделі пілокарпін – викликаного судомного статусу у щурів, так і на моделі судом, які викликали транскорнеальним подразненням частотою 6 Гц у мишей. Слід підкреслити, що антагоніст PPAR γ GW9662 скорочував латентний період та посилював прояви тоніко-клонічних судом у щурів. Крім того, в гіпокампі у мишей, яким застосовували EP-80317 зростав рівень PPAR γ – імунореактивності. Таким

чином, автори дійшли висновку, що PPAR γ приймає участь у модуляції судом і опосередковує протисудомні ефекти EP-80317.

Таким чином, наведені дані свідчать щодо комплексних нейромодуляторних механізмів мозку, які приймають участь у реалізації протисудомної дії нейротропних впливів, що є характерним для діяльності структур антиепілептичної системи мозку (АЕС) і, зокрема, мозочка [2, 6, 28, 50, 52]. Протисудомні впливи мозочка, як однієї із детермінантних утворень АЕС [2], може бути реалізована на основі трансинаптичних зв'язків із зонами епілептогенезу, так і шляхом нейромодуляторних впливів – викиду агоністів опіоїдних, канабіноїдних рецепторів, рецепторів галаніну, та інших, в тому числі модуляції тирозин-кіназної сигнальної системи, системи mTOR а також рецепторів PPAR γ . Безумовною є роль нейромедіаторних систем, які також залучені до зазначених комплексних змін в процесі розвитку та припинення проявів епілептичного синдрому. Тому важливим завданням є вивчення патогенезу епілептичного синдрому за умови активації структур мозочка та на тлі застосування антагоністів активності нейромодуляторних систем мозку, зокрема – тирозин-кіназного сигнального шляху та PPAR γ , що склало основний напрямок досліджень дійсної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика експериментальних тварин

У дослідженнях, присвячених вивченню патофізіологічних механізмів невропатологічних синдромів найчастіше в якості об'єкта дослідження використовують щурів [52, 133, 193].

Виходячи з методичних переваг, можливості порівняння з результатами інших авторів, а також базуючись на цілях і завданнях дослідження, в дійсній роботі експериментальними тваринами було обрано статевозрілих щурів обох статей лінії Вістар.

Дослідження проводилися в умовах гострого та хронічного експерименту на 239 білих щурах лінії Вістар масою від 180 до 350 г, яких утримували в індивідуальних боксах за стандартних умов на базі віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) з природною зміною світла і темноти та вільним доступом до води і їжі. З метою приручення, щурів перед початком експеримента тримали в руках по 2-3 хв щодобово протягом 5 діб, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами [4].

Підготовка тварин, усі інвазивні втручання, знеболювання і виведення з досліду здійснювали у повній відповідності до вимог Методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України (Київ, 2001), а також правил GLP, передбачених Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших досліджень, у відповідності з Кодексом Ученого України та загальних етичних принципів експериментів на тваринах, прийнятих Першим національним конгресом з біоетики 20 вересня 2001, (Київ, Україна), а також у відповідності до вимог комісії з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 15 А від 24 лютого 2012 р.).

2.2. Коразол-індукований кіндлінг

З метою моделювання хімічного кіндлінга щурам проводили 20-25 щодобових однократних внутрішньоочеревинних введень підпорогових доз пентиленететразолу

(ПТЗ) (30,0-35,0 мг/кг) [2, 51, 52, 204, 336]. Розвинути кіндлінг вважали, коли у відповідь на кожну з трьох останніх ін'єкцій у щурів спостерігались генералізовані клоніко-тонічні судомні напади.

Зважаючи на механізми дії ПТЗ, в патогенезі кіндлінгового епілептогенезу важливими є ефекти блокування хлорного каналу рецепторів ГАМК і порушення ГАМК-ергічного гальмівного контролю [20, 137, 237]. Встановлено, що коразол також активує мембранні фосфоліпіди, протеази і нуклеази [180]. За результатами дослідження транскрипції прозапального цитокіну інтерлейкіну -1 – бета (il1b) і циклооксигенази -2 (cox2a and cox2b) в постсудомному періоді викликаного за допомогою ПТЗ, зростала активність ЦОГ-2b, але не ЦОГ-2a і спостерігалось короточасне збільшення вмісту ІЛ-1-бета [172].

За умови розвитку ПТЗ-викликаного кіндлінгу спостерігається активація прооксидантних механізмів в тканині мозку [262]. Причому автори визначили зростання вмісту гідроксил-аніону, вміст якого з'ясовували за рівнем метаболіту – 2,3- дігідробензойної кислоти у мозку кіндлінгових щурів (тканину брали без мозочка) на відміну від гострих ПТЗ-індукованих судом. При введенні ПТЗ має місце посиленна пероксидація ліпідів і протеїнів, зниження рівня глутатіону, а також активності ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист [241].

Відтворення ПТЗ-індукованого кіндлінгу супроводжується змінами вмісту нейротрофічного фактору мозку (BDNF) [167]. У щурів із розвиненим кіндлінгом, викликаним введеннями ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) BDNF - імунореактивність зростала в тканині гіпокампу через 3, 24 г та через три доби після останньої ін'єкції епілептогену і утримувалась на високому рівні і через 10 діб. В той же час, гостре застосування ПТЗ супроводжувалось нормалізацією як вмісту мРНК TrkB так і імунореактивністю BDNF в структурах мозку через 24 г після судом [167].

Слід також зазначити, що хронічні ПТЗ - викликані судомні супроводжуються швидким, але короточасним збільшенням активності mTOR, яка триває декілька годин, а також наступним періодом зростання активності mTOR, яка реєструвалась на більшому проміжку часу – від декількох діб до декількох тижнів [245].

Важливою особливістю коразол-індукованого судомного синдрому є його подібність абсансним проявам епілепсії [52, 72, 280]. В той же час, пізня фаза виникнення кіндлінгу відтворює прояви генералізованої епілепсії та відрізняється фармакологічною стійкістю до лікування.

При формуванні кіндлінгу епілептоген вводили в об'ємі 0,10-0,20 мл за однакових умов (в один і той же час доби, в лабораторії з однаковою освітленістю, вологістю, температурою і шумовим фоном). Після ін'єкції конвульсанта щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 см х 25 см х 30 см) і спостерігали протягом 60 хв. Тваринам контрольних груп в аналогічних умовах вводили однакову кількість 0,9% фізіологічного розчину NaCl (pH=7.4).

Судомні прояви оцінювали за модифікованою шкалою Lüttjohann A. et al., (2009): 0 балів - відсутність судомної реакції; 1 бал - міоклонічні здригання голови або тулуба; 2 бали - клонічні судоми м'язів тулуба і кінцівок; 3 бали - клонуси м'язів передніх кінцівок, підйом тварин на задні кінцівки ("поза кенгуру"); 4 бали – генералізовані тоніко-клонічні судоми з падінням тварин на бік; 5 балів – повторні генералізовані тоніко-клонічні судомні напади та/або летальний кінець тварини.

2.3. Гострий епілептичний синдром

При дослідженні протисудомної дії нейротропних сполук необхідним є використання моделей гострого судомного синдрому, серед яких найбільш поширеним є використання гострих ПТЗ-індукованих судом, а також максимальних електрошокових судом (МЕС) [193]. Подібні моделі дозволяють більш точно оцінити як спектр, так і виразність протисудомного впливу.

2.3.1. Судоми, викликані ПТЗ

В окремих спостереженнях проводили дослідження гострих судом, які викликали у щурів застосуванням ПТЗ в дозі 60,0 мг/кг, в/очер. При цьому визначали латентний період виникнення судом, а також їх тяжкість, яку оцінювали відповідно до п'ятибальної шкали [52]: 0 балів - відсутність судомної реакції; 1 бал - міоклонічні здригання голови або тулуба; 2 бали - клонічні судоми м'язів тулуба і кінцівок; 3 бали - генералізовані тоніко-клонічні судоми з падінням тварин на бік; 4

бали - повторні генералізовані тоніко-клонічні судомні напади та/або летальний кінець тварини. Слід зазначити, що визначення ступеню адекватності моделі гострих ПТЗ-індукованих судом, яке проводили методом доказового метааналізу результатів застосування основних антиепілептичних препаратів з наступним їх співставленням з відповідною клінічною ефективністю, підтвердило високу кореляцію експериментальних та клінічних даних [336].

2.3.2. Максимальні електрошокові судоми

МЕС викликали шляхом транскорнеального впливу імпульсами електричного струму тривалістю 0,6 мс, частотою 60 Гц та силою 150 мА та тривалістю впливу 0,2 с [303]. Перед відтворенням судомних реакцій в кон'юнктивальний мішок інсталиували 0,9 % фізіологічний розчин, який містив лідокаїн. Оцінку виразності судомних проявів проводили відповідно до загальноприйнятої шкали – визначали число тварин з тонічною екстензією задніх кінцівок за ознакою величини кута між віссю тулуба та кінцівок більшому від 90° [303]. Додатковими параметрами були тривалість тонічної флексії кінцівок, тривалість тонічної екстензії, тривалість фази клінічних судом, а також тривалість чесального рефлексу, який реєструвався наприкінці судомних проявів. Також тонічна екстензія задніх кінцівок та її попередження було обрано в якості інформативного показника протисудомного ефекту препаратів [336].

2.4. Дослідження циклу неспання-спання

Враховуючи залежність проявів епілептичного синдрому від фаз циклу неспання-спання [9, 18, 21, 55, 137, 242], а також розвиток порушень циклу неспання-спання у щурів з кіндлінг-індукованим епілептичним синдромом [52], викликало цікавість дослідити особливості даного циклу за умов застосування досліджуваних сполук у кіндлінгових щурів.

Вивчення циклу "неспанья-спанья" проводилось в один і той же час доби за умов постійного освітлення та температури протягом 4-ох годинного періоду (в астрономічний проміжок з 12.00 до-16.00). Запис ЕКоГ оцінювалась кожні 50 с [28,

52]. При обробці отриманої інформації враховували наступні параметри циклу «неспанья-спанья»: загальний час поведінкового неспанья; загальну тривалість сну, абсолютний час тривалості повільнохвильового сну, абсолютний час тривалості парадоксального сну, латентний період першого епізоду парадоксального сну і латентний період засинання. Стадія поверхневого сну характеризувалась появою нестабільної порівняно низько-амплітудної активності з окремими тета- і дельта-хвилями, які не перевищували 180 мкВ. Також у цій стадії відмічались окремі веретена альфа-ритмів. Глибокий повільнохвильовий сон характеризувався збільшенням кількості і амплітуди тета- і дельта-хвиль до 200 мкВ. Оцінку фрагментованості парадоксального сну оцінювали по числу його епізодів за весь період спостереження. Запис ЕКоГ проводилась з використанням енцефалографа «DX-5000 PRACTIC» (Харків).

2.5. Оперативні втручання. Імплантація електродів та верифікація їх місце розташування

Імплантацію електродів проводили за методикою, яка описана в літературі [4]. Хірургічні втручання – імплантацію електродів виконували під анестезією яку здійснювали введенням кетаміну (100,0 мг/кг, в/очер., «Фармак», Україна). При цьому реєструючі електроди імплантували у фронтальну (AP= 1,7; L= 2,0; H= 1,0) і потиличну кору (AP=-6,3; L= 3,0; H=1,0), а також у вентральні відділи гіпокампу (AP=-4,3; L=4,5; H=8,0) обох гемісфер. Біполярні стимулюючі ніхромові електроди діаметром 0,15 мм та міжелектродною відстанню 0,25 - 0,30 мм розміщували в старій корі мозочка за координатами (AP=-14,0 від брегми або -5,5 від лямбди; H=2,0; L=0,1) [240]. Індиферентний електрод закріплювали в носових кістках. Електроди фіксували до поверхні черепу за допомогою швидкотвердіючої стоматологічної пластмаси типу «Норакріл». Після 10-14 післяопераційних днів щурів використовували в спостереженні – відтворенні кіндлінгу та вивченні ефектів лікувальних чинників. Через тиждень після хірургічного втручання тварин приручали шляхом щодобового утримування в руках протягом 5 хв і

використовували в подальших спостереженнях через 10-14 діб з моменту виконання оперативного втручання.

Положення реєструючих електродів верифікували візуально і співставляли з координатами стереотаксичного атласа G. Paxinos & C. Watson (1982) після евтаназії, яку виконували введенням великої дози нембуталу, та перфузії мозку 10 % розчином формаліну. При остаточному аналізі виключали тварин з неточною локалізацією електродів.

2.6. Дослідження ЕЕГ-активності

Електричну активність структур мозку реєстрували за умов пасивного неспання експериментальних тварин [72].

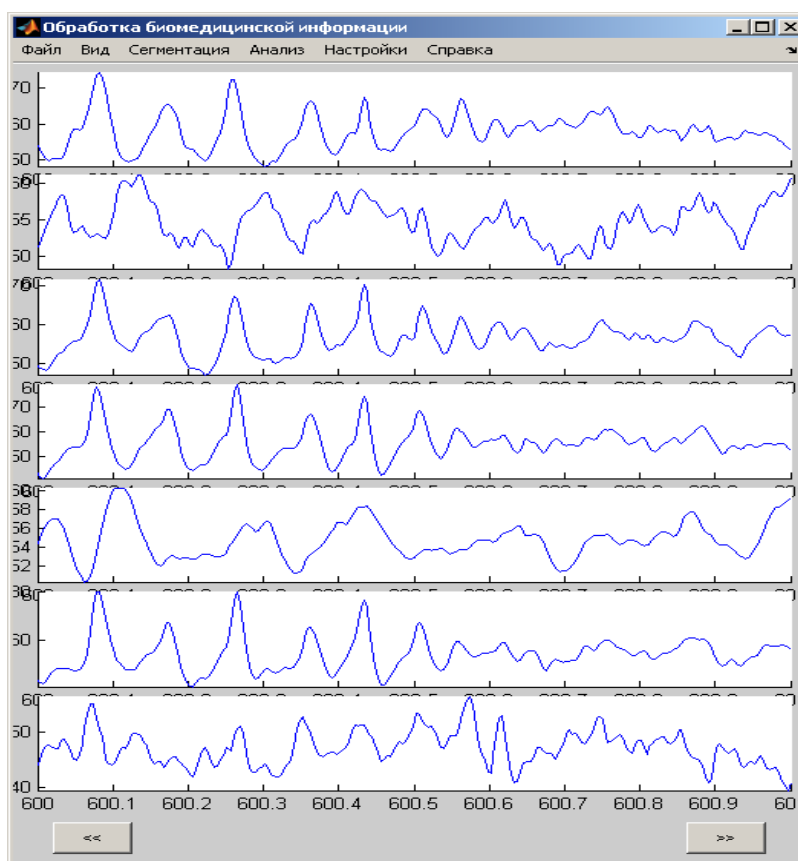


Рисунок 2.1 - Скрін-шот електричної активності мозку щура. Період припинення спайк-хвильової бурсти. П о з н а ч к и: зверху вниз - фронтальна кора (ліва та права півкулі мозку); вентральний гіпокамп (ліва та права півкулі мозку); потилична кора (ліва та права півкулі мозку), біполярне відведення лівої фронтальної та потиличної кори. Зліва – калібровочний сигнал (10 у.о.- 500 мкВ), внизу – час (0,1 с).

З цією метою застосовували гнучку систему з'єднання реєструючих електродів зі вхідним блоком комп'ютерної системи «DX-5000» («Науково-виробниче об'єднання «DX- системи», Харків, Україна). При цьому частота опитування каналів складала 256 імпульсів/с, результати реєстрації візуалізувались на екрані комп'ютера та записувались на жорсткий диск для наступної обробки off-line, яку здійснювали за допомогою обчислювального комплексу «Data Processing», створеної на базі програми «Matlab 7,0», яка дозволяла візуалізувати електричні сигнали та проводити їх кількісний аналіз (Рис. 2.1).

Частотний діапазон сигналів склав 0,5-40 Гц. Досліджували показники потужності біоелектричних сигналів в межах наступних частотних діапазонів: 0,5-4,0; 4,0-8,0; 8,0-12,0; 12,0-25,0 та 25,0-40,0 Гц [328]. Спектральну потужність сигналу висловлювали в мкВ²/Гц, а також нормували відносно загальної потужності біоелектричного сигналу.

2.7. Подразнення структур мозку електричним струмом

2.7.1. Транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС)

ТППС здійснювали округлим електродом діаметром 3,5 мм, який фіксували на поверхні черепа щура за допомогою клейкої стрічки після нанесення на поверхню депільованої шкіри електропровідного гелю за методикою [60]. Анод розміром 4,0x4,5 см розміщували на животі щура також із використанням електропровідного гелю.

У виборі параметрів ТППС керувались результатами власних досліджень та даними інших авторів. Так, приймали до уваги, що ТППС кори мозку щурів анодом забезпечує підвищення збудливості мозку протягом години, що визначалось за допомогою дослідження викликаних потенціалів в руховій корі головного мозку і виразність ефекту залежить від тривалості впливу (максимально – 20,0 хв), і меншою мірою – від інтенсивності ТППС [61].

Вплив постійним струмом 600,0 мкА проводили протягом 5,0 - 15,0 хв, використовуючи модифікований генератор «ЭТРАНС». Електрод розташовували по середній лінії каудально від лямбди, а також зліва від брегми, що дозволяло

виконувати подразнення мозочка та кори мозку відповідно. Щурам групи контролю застосовували хибні впливи катодом постійного струму. ПТЗ застосовували через 10,0 хв з моменту припинення подразнення і щурів спостерігали протягом наступних 30,0 хв. За умови дослідження впливу ТППС на ЕЕГ-активність в зоні знаходження реєструючого електроду використовували електроди з боковим прорізом, в центрі якого розташовувався реєструючий електрод, що попереджало закорочення електричного струму через нього.

2.7.2. Подразнення імпульсами постійного струму

Електричні подразнення (ЕП) здійснювали за допомогою електростимулятора універсального ЕСУ-1 частотою 100 Гц, тривалістю імпульса 0,25 мс та силою електричного струму 50-100 мкА. Тривалість окремого сеансу ЕП складала 4,5-5,0 с. При цьому інтенсивність ЕП була на 20 % меншою від такої, яка викликала поведінкові реакції у щурів. ЕП здійснювали кожні 3,5-4,0 хв і через 15 хв після останньої ЕП вводили тестову дозу ПТЗ. Гістологічний контроль місцерозташування електродів підтвердив їх локалізацію в межах VI-ї дольки кори мозочка.

2.8. Препарати, що застосовувалися в роботі

У роботі використовувалися пентиленететразол («Sigma-Aldrich», США), розчин якого готували безпосередньо перед введенням, для чого ПТЗ розчиняли у фізіологічному розчині NaCl і застосовували в дозах 30,0 та 60,0 мг/кг, в/очер.

Акситиніб («SigmaAldrich», США) – інгібітор тирозин-кінази В використовували в дозах 5,0 та 10,0 мг/кг, в/очер, для чого застосовували його розведення в 45 % розчині DMSO [76]. В окремих серіях дослідження використовували внутрішньошлункове введення препарату в розчині «Твін-80». Щурам груп контролю за тих же умов застосовували відповідні розчинники.

В якості моделі гострої активації кіназних систем мозку застосовували наночастинки срібла (10-100 нм), зважаючи на їх здатність перетинати ГЕБ [74, 283], а також викликати активацію кіназних систем, включаючи мітоген-активовані протеїн-кінази [162], активувати процеси перекисного окиснення ліпідів та апоптоз

[82, 251]. В дослідженні використовували наночастинки розміром 30 нм, які було синтезовано за допомогою цитратного методу [46]. Враховуючи широкий діапазон доз системного застосування наночастинок – від 5,0-10,0 мкг/кг [145] до 20,0 мг/кг маси тіла [128], в дослідженні вирішено було застосувати дозу 0,2 мг/кг, а сам препарат вводили одноразово внутрішньоочеревинно. Розміри частинок контролювали за спектром поглинання світла за його максимумом при 413 нм для частинок діаметром 30 нм [48].

Кетамін як неконкурентний антагоніст NMDA рецепторів [152], які опосередковують активацію клітин Пуркінє паралельними волокнами [170], забезпечує зниження активності клітин Пуркінє, тобто, своєрідну «декортикацію» мозочка [230]. Подібний ефект кетаміну було використано в наших дослідженнях для аналізу відповідних впливів ТППС. Кетамін («Фармак», ПАО, Київ) застосовували за 30,0 хв до впливу ТППС в дозі 75,0 мг/кг, в/очер.

Застосування антагоніста γ -рецепторів, які активує пероксисомний проліфератор (PPAR γ), BADGE, (Santa Cruz Biotechnology, США) здійснювали в дозі 100,0 мг/кг, в/очер. за 45,0 хв до ТППС.

На етапі виконання хірургічних втручань у експериментальних тварин використовували натрієву сіль бензилпеніциліну, хлорид натрію - ізотонічний розчин, нембутал, ефір, стрептоміцин, біцилін-3, новокаїн («Здоров'я народу», «ХФП», ВАТ, м.Харків, Україна), дикаїн ("Nemi Lincag", Австрія).

2.9. Статистичні методи дослідження

Всі отримані результати спостережень і лабораторних досліджень піддавали обробці на основі закону нормального розподілу даних. Для кожного варіаційного ряду за програмою STATMAT визначали:

- математичне очікування - m ;
- дисперсію - s^2 ;
- помилку репрезентації - s ;
- максимальне і мінімальне значення, діапазон значень ряду, відповідно m_{max} , m_{min} , d ;
- медіану, моду, кількість мод - med , mod , $nmod$;

-коефіцієнт варіації - cv .

Для порівнюваних варіаційних рядів за програмою CORRMAT визначали достовірність різниці середніх величин за критерієм t .

Вищеперелічені програми складені в пакеті MATLAB.

Оцінку результатів досліджень проводили з використанням статистичних критеріїв – ANOVA + Newmann - Keuls, які застосовували для оцінки інтервальних показників (латентний період судом), а також критерія Kruskal-Wallis для оцінки тяжкості судом (дискретні показники). Крім того, застосовували точний критерій Фішера для чотирьохпольної таблиці, а також критерій « z » порівняння двох пропорцій.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ (ТППС) СТРУКТУР МОЗКУ НА ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

Завданням першої частини експериментальних досліджень було вивчення особливостей перебігу проявів ПТЗ-індукованого кіндлінгу, а також гострих судом, викликаних ПТЗ та максимальних електрошокових судом за умови здійснення ТППС електродами різної полярності (катод та анод) зони проекції на поверхню черепа кори мозочка. Додатковим завданням роботи було вивчення особливостей проявів судом за умови ТППС фронтальних відділів кори головного мозку, які мають олігосинаптичні зв'язки з корою мозочка [256].

3.1.Ефекти ТППС на кіндлінгові судоми

В даній частині роботи вивчали перебіг провокованих судом, введенням тестуючої дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер), у щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов ТППС (600 мкА при площі активного електрода 9,6 мм², тривалістю 15,0 хв). Введення тестуючої дози ПТЗ здійснювали через 60 хв з моменту припинення ТППС.

У щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом середнє значення латентного періоду ПТЗ-викликаних судом (тест-уведення 30,0 мг/кг ПТЗ, в/очер) при застосуванні процедури псевдостимуляції складало $77,10 \pm 4,38$ хв.

У кіндлінгових щурів групи контролю застосування тестової дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось виникненням генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів у 9 із експериментальних тварин (90,0 %) (Табл. 3.1). За умов ТППС катодом фронтальної кори генералізовані судомні напади реєструвались у половини кіндлінгових щурів (5 із 10), а загальна тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,05$). Латентний період судом за подібних умов ТППС подовжувався на 17,3 % ($p > 0,05$).

Введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) після ТППС зони мозочка катодом викликало генералізовані судомні напади у 1 із 11 щурів (9,1 %), а загальна тяжкість судом порівняно до контролю була достовірно меншою ($p < 0,001$) (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Вплив ТППС фронтальної кори мозку та мозочка на ПТЗ-індуковані судоми у кіндлінгових щурів

Групи спостереження	Число щурів	Число щурів із судомами						p (Kruscal –Wallis)	Латентний період судом (хв)
		Тяжкість судом (бали)							
		0	1	2	3	4	5		
Контроль	10	0	0	0	1	7	2		$77,10 \pm 4,38$
ТППС за допомогою катода									
ТППС зони фронтальної кори	10	0	0	2	3	5	0	= 0,026	$90,40 \pm 5,26$
ТППС зони мозочка	11	0	2	6	2	1	0	<0,001	$107,0 \pm 6,56^*$
ТППС за допомогою анода									
ТППС зони фронтальної кори	10	0	0	3	4	3	0	=0,005	$95,6 \pm 4,75$
ТППС зони мозочка	9	0	2	5	2	0	0	<0,001	$113,7 \pm 8,5^*$

Примітка: *- $p < 0,05$ по відношенню до групи щурів контролю (метод ANOVA + тест Newman Keuls).

Латентний період перших судом на тлі ТППС мозочка перевищував відповідний показник в групі контролю на 38,8 % ($p < 0,05$) і був також вищим від такого у щурів, яким ТППС катодом здійснювали на фронтальні відділи кори мозку на 18,4 % ($p > 0,05$).

Порівняння загальної тяжкості судом між групами із ТППС фронтальної кори та мозочка, яке здійснювали катодом, засвідчило наявність достовірно меншої виразності судом за умови застосування ТППС мозочка ($p = 0,011$) (Табл. 3.1).

Введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) після ТППС анодом фронтальних відділів кори супроводжувалось виникненням генералізованих судомних нападів у 3 із 10 щурів (30,0 %), а загальна тяжкість судом була достовірно меншою у порівнянні до контролю ($p < 0,01$). Латентний період перших судом перевищував відповідний

показник в контролі на 24,0 % ($p>0,05$). ТППС мозочка анодом попереджало виникнення генералізованих судомних нападів, а тяжкість судом достовірно знижувалась порівняно до такої в групі контролю ($p<0,001$). Латентний період перших судом перевищував відповідний показник в контролі на 47,5 % ($p<0,05$) і був вищим від аналогічного показник у щурів із ТППС фронтальної кори на 18,9 % ($p>0,05$) (Табл. 3.1).

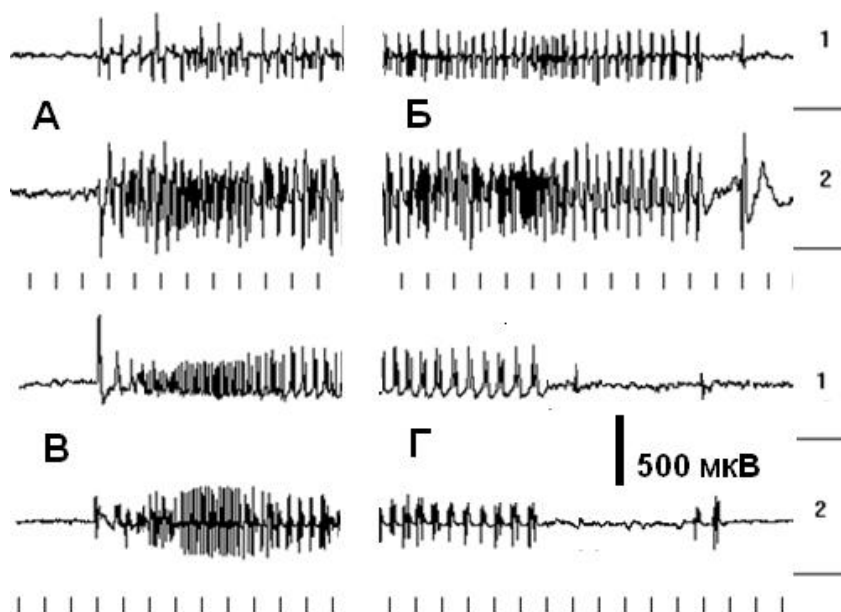


Рисунок 3.1 - Вплив ТППС катодом на електроенцефалографічні характеристики ПТЗ-викликаних іктальних потенціалів у кіндлінгових щурів.

А- 15,0 хв з моменту застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) і Б- через 17,0 с після А у щура групи контролю.

В – 20,0 хв з моменту застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) і Г – через 5,0 с після В у кіндлінгового щура.

1- кора головного мозку і 2- вентральний гіпокамп. Відмітка часу – 1 с (вертикальні лінії внизу фрагментів); калібровочний сигнал – 500,0 мкВ.

Порівняння загальної тяжкості судом між групами із застосуванням аноду також визначило достовірно меншу тяжкість судом на тлі подразнення структур мозочка ($p=0,017$).

Слід підкреслити відсутність достовірних відмінностей досліджуваних показників між групами, в яких застосовували анод та катод – як у разі ТППС фронтальної кори, так і ТППС мозочка ($p>0,05$).

Наступним завданням дослідження було вивчення впливу ТППС кори мозочка та фронтальної кори мозку на тривалість іктальних потенціалів, викликаних ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) у кіндлінгових щурів. В цій частині роботи обмежувались застосуванням ТППС за допомогою катоду, так як попередні результати не визначили відмінностей досліджуваних показників між групами із ТППС катодом та анодом.

Середня тривалість іктальних епілептиформних розрядів на тлі застосування ТППС катодом складала $21,9 \pm 3,4$ с, в той час як у контрольних тварин (кіндлінгових щурів, не підданих процедурі ТППС) цей показник дорівнював $37,8 \pm 4,2$ с ($p < 0,02$) (Рис. 3.1). Якщо застосовувалося ТППС кори головного мозку, середнє значення тривалості іктальних епілептиформних ЕЕГ-розрядів було проміжним ($30,3 \pm 2,9$ с, $p > 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать щодо протисудомної дії ТППС як фронтальних відділів кори головного мозку, так і кори мозочка у відношенні до ПТЗ-викликаних судом у кіндлінгових щурів. Протисудомна дія виявлялась у вигляді попередження генералізованих судомних нападів, зниження тяжкості судом, подовження латентного періоду перших судом, а також скорочення тривалості ПТЗ-провокованих іктальних потенціалів в структурах кори мозку і була достовірно більш виразною при ТППС мозочка.

3.2.Ефекти ТППС на гострі судоми

Завданням наступної частини досліджень було вивчення особливостей перебігу гострих судом, викликаних застосуванням ПТЗ в дозі 60,0 мг/кг, в/очер, а також гострих судом, індукованих електрошком. Патогенез подібних епілептичних синдромів, на відміну від хронічного кіндлінг-синдрому, здійснюється на тлі вихідного збереження протисудомного потенціалу антиепілептичної системи мозку, що актуалізує необхідність застосування вказаних моделей гострих судом для досліджень впливу нейротропних факторів на епілептиформні прояви [52].

3.2.1. Особливості гострих ПТЗ-індукованих судом на тлі ТППС

Введення ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер), проведене через 60 хв після ТППС катодом (600 мкА, протягом 15,0 хв на зону фронтальних відділів неокортексу, викликало розвиток генералізованих судомних нападів у 8 із 10 щурів (80,0 %) (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Вплив ТППС фронтальної кори мозку та мозочка на гострі ПТЗ-індуковані судоми

Групи спостереження	Число щурів	Число щурів із судомами					p (Kruscal –Wallis)	Латентний період судом (хв)
		Тяжкість судом (бали)						
		0	1	2	3	4		
Контроль	10	0	0	0	1	9		62,90 ± 3,39
ТППС за допомогою катода								
ТППС зони фронтальної кори	10	0	0	0	2	8	> 0,05	72,50 ± 4,55
ТППС зони мозочка	10	0	0	0	3	7	> 0,05	84,00 ± 5,82*
ТППС за допомогою анода								
ТППС зони фронтальної кори	10	0	0	1	3	6	> 0,05	75,27 ± 5,20
ТППС зони мозочка	11	0	0	0	5	6	= 0,08	90,8 ± 7,32*

Примітка: *- $p < 0,05$ по відношенню до групи щурів контролю (метод ANOVA + тест Newman Keuls).

Загальна тяжкість судом не мала достовірних відмінностей порівняно до контролю ($p < 0,05$). Латентний період перших судом подовжувався порівняно з контролем на 15,3 % ($p > 0,05$) (Табл. 3.2). На тлі ТППС катодом мозочка введення ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) викликало генералізовані судомні напади у 7 із 10 щурів (70,0 %) за відсутності достовірних відмінностей загальної тяжкості судом від контролю ($p > 0,05$). Однак, латентний період перших судом подовжувався на 33,5 % порівняно до контролю ($p < 0,05$).

ТППС фронтальної кори за допомогою аноду попереджало виникнення генералізованих судомних нападів у 4 із 10 щурів і загальна тяжкість судом не мала достовірних відмінностей у порівнянні до контролю ($p > 0,05$) (Табл. 3.2). Латентний

період перших судом перевищував відповідний показник в контролі на 19,7 % ($p > 0,05$).

За умови ТППС анодом мозочка застосування ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) викликало генералізовані судомні напади у 6 із 11 щурів (54,5 %) і тяжкість судом не мала достовірних відмінностей у порівнянні до контролю ($p > 0,05$) (Табл. 3.2). Разом з тим латентний період виникнення судом перевищував відповідний показник в контролі на 44,4 % ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС фронтальних відділів кори мозку не здійснює достовірних впливів на поведінкові характеристики гострих судом, викликаних застосуванням ПТЗ в дозі 60,0 мг/кг, в/очер. ТППС структур мозочка викликає подовження латентного періоду перших судом, а також тенденцію до зниження тяжкості гострих судомних проявів, що спостерігається як при подразненні мозочка катодом, так і анодом постійного струму.

3.2.2. Особливості гострих максимальних електрошокових судом (МЕС) на тлі ТППС

Завданням окремої частини дослідження було вивчення впливу ТППС палеоцеребелярної кори за допомогою аноду та катоду на прояви гострих електрошокових судом у щурів та тривалості відповідних ефектів. Подібне завдання вивчалось у однієї і тієї ж групи щурів, яким через різний проміжок часу в термін до 24 г після ТППС мозочка включно викликали електрошокові судоми.

В якості контролю використовували щурів із хибними ТППС мозочка та повторним відтворенням електрошокових судом (Табл. 3.3). Слід зазначити, що повторні електрошокові судоми супроводжувались тенденцією до подовження тривалості тонічної екстензії – на 13,0 % після восьмого відтворення у порівнянні до такої після першого відтворення ($p > 0,05$).

Також подібні відмінності для тривалості тонічної екстензії склали 26,4 % ($p > 0,05$), тривалості клонічних судом – 7,5 % ($p > 0,05$) та тривалості чесального рефлексу – 13,0 % ($p > 0,05$). Разом з тим, тривалість тонічної екстензії після 7-го та 8-го відтворення судом була вищою від такої, яка спостерігалась після другого

відтворення МЕС на 39,8 % та на 45,0 % ($p < 0,05$) (Табл. 3.3). Подібні результати є свідченням тому, що в процесі відтворення повторних МЕС відбувається поступове зростання збудливості та підвищення судомної готовності структур мозку.

Таблиця 3.3.

Динаміка проявів максимальних електрошокових судом за умови хибного подразнення мозочка (контроль) ($M \pm m$)

Час з моменту хибного подразнення (години)	Число щурів без ТЕЗК	Тривалість проявів (с)			
		Тонічна флексія	Тонічна екстензія	Клонічні судоми	Чесальний рефлекс
0,25	-	4,84 \pm 0,50	10,73 \pm 0,96	12,69 \pm 0,82	5,94 \pm 0,44
0,5	-	5,1 \pm 0,47	9,35 \pm 0,95	11,64 \pm 0,98	6,09 \pm 0,41
1,0	-	5,37 \pm 0,62	11,06 \pm 0,82	13,53 \pm 1,04	6,41 \pm 0,63
2,0	-	5,21 \pm 0,56	12,33 \pm 0,86	12,99 \pm 0,95	6,27 \pm 0,63
5,0	-	5,41 \pm 0,54	11,81 \pm 0,78	12,84 \pm 0,96	6,53 \pm 0,61
10,0	-	5,54 \pm 0,63	11,90 \pm 0,78	13,3 \pm 1,02	6,43 \pm 0,73
16,0	-	5,57 \pm 0,81	13,07 \pm 1,01	12,5 \pm 0,95	6,34 \pm 0,67
24,0	-	5,47 \pm 0,64	13,56 \pm 1,21	13,64 \pm 1,21	6,71 \pm 0,71

Вплив анодом на кору мозочка супроводжувався зменшенням тривалості тонічної флексії відразу після ТППС, яка через 1,0 та 2,0 г досягала рівня достовірних відмінностей і була меншою порівняно до відповідних показників в групі контролю на 36,4 % ($p < 0,05$) та на 29,6 % ($p < 0,05$) (Табл. 3.4). Наступний період спостереження засвідчив відсутність достовірних відмінностей від контролю, хоча відповідні показники залишались меншими і наприкінці спостереження складала на 87,8% від аналогічного показника в групі контролю ($p > 0,05$).

Застосування ТППС за допомогою аноду супроводжувалось достовірним зниженням тривалості тонічної екстензії, яка через 0,25 г з моменту припинення ТППС була меншою порівняно з аналогічним показником в групі контролю на 33,3 % ($p < 0,05$) (Табл. 3.4.). Крім того, в цей період часу спостерігалось скорочення тривалості клонічних судом та тривалості чесання (чесального рефлексу) щурів у

післясудомному періоді – відповідно на 35,1 % та на 63,0 % ($p < 0,05$). Однак, через півгодини з моменту ТППС мозочка тривалість тонічної екстензії була меншою відносно контролю на 10,3 % ($p > 0,05$), в той час як наприкінці першої та другої годин достовірно зменшувалась – на 36,4 % та на 29,6 % відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4.

Динаміка проявів максимальних електрошокових судом за умови здійснення ТППС мозочка анодом ($M \pm m$)

Час з моменту хибного подразнення (години)	Число щурів без ТЕЗК	Тривалість проявів (с)			
		Тонічна флексія	Тонічна екстензія	Клонічні судоми	Чесальний рефлекс
0,25	2	3,43 ± 0,50	7,16 ± 0,99*	8,23 ± 0,74*	2,2 ± 0,18*
0,5	-	3,77 ± 0,78	7,39 ± 0,73*	7,56 ± 0,82*	2,1 ± 0,67*
1,0	1	3,89 ± 0,62*	7,03 ± 0,50*	8,43 ± 0,76*	3,09 ± 0,31*
2,0	-	3,63 ± 0,91*	8,68 ± 0,83*	9,74 ± 0,90*	4,34 ± 0,54
5,0	-	4,24 ± 0,44	11,34 ± 0,91	10,43 ± 0,96	4,44 ± 0,65
10,0	-	3,93 ± 0,78	10,39 ± 0,57	11,61 ± 1,11	5,13 ± 0,73
16,0	-	4,39 ± 0,67	12,3 ± 0,73	10,32 ± 0,88	5,3 ± 0,75
24,0	-	4,8 ± 0,75	11,63 ± 0,62	12,67 ± 1,10	5,26 ± 0,63

Примітка: *- $p < 0,05$ у порівнянні до відповідного показника групи контролю (ANOVA + Newman – Keuls тест)

Протягом наступного спостереження зазначені відмінності зберігались, хоча не досягали рівня достовірності порівняно до контролю. Так, через 24 г тривалість тонічної екстензії була меншою, ніж в контролі на 14,4 % ($p > 0,05$). Тривалість періоду клонічних судом залишалась достовірно меншою, ніж в контролі до другої години спостереження включно, коли відмінності склали 25,0 % ($p < 0,05$).

Наступний період спостереження засвідчив відсутність достовірних відмінностей, хоча за умови впливу анодом досліджуваний показник залишався меншим, ніж в контролі, величина якого через 24 г з моменту ТППС була на 7,1 % меншою, ніж в групі контролю ($p > 0,05$).

Тривалість чесального рефлексу через 15,0 хв з моменту припинення впливу анодом скорочувалась порівняно до контролю в 2,7 разу ($p < 0,05$) і достовірні відмінності зберігались до 1-ї години спостереження включно, коли різниця порівняно до контролю складала 51,8 % ($p < 0,05$). Протягом наступного періоду досліджуваний показник залишався меншим ніж в контролі, але не досягав рівня достовірних відмінностей і через 24 г залишався меншим на 21,6 % ($p > 0,05$) (Табл. 3.4).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що вплив анодом постійного струму на палеоцеребелярну кору викликає зменшення виразності МЕС – скорочує тривалість тонічної флексії, тонічної екстензії, клонічних судом, а також тривалості чесального рефлексу. Вказані ефекти спостерігались в ранньому післястимуляційному періоді - протягом перших двох годин з моменту припинення ТППС кори мозочка і є найбільш виразними у відношенні до впливу на тривалість клонічних судом та тонічної екстензії.

Вплив катодом постійного струму на палеоцеребелярну кору супроводжувався подовженням періоду тонічної флексії в період 0,25 та 0,5 г з моменту ТППС – на 16,9 % та на 7,1 % відповідно у порівнянні до контролю ($p > 0,05$) (Табл. 3.5). Через 1 та 2 години з моменту ТППС спостерігалась протилежна динаміка досліджуваного показника, який знижувався порівняно до контролю на 28,7 % ($p < 0,05$) та на 20,0 % ($p < 0,05$) відповідно. Недостовірно знижені порівняно до контролю показники спостерігались до 24-ї години включно, коли відмінності склали 6,8 % ($p > 0,05$).

Тривалість періоду тонічної екстензії через 0,25 та 0,5 г з моменту впливу катодом на кору мозочка перевищувала відповідний показник в групі контролю на 25,8 % та на 29,4 % ($p < 0,05$). Однак, через 1,0 г з моменту ТППС досліджуваний показник зменшувався у порівнянні до такого в контролі на 33,5 % ($p < 0,05$). Достовірне зниження тривалості тонічної екстензії спостерігалось до 10-ї години включно з моменту здійснення ТППС, коли відмінності з контролем склали 20,3 % ($p < 0,05$). Тенденція до зниження досліджуваного показника спостерігалась і до 24-ї години з моменту здійснення ТППС, однак відмінності не були достовірними (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Динаміка проявів максимальних електрошокових судом за умови здійснення ТППС мозочка катодом ($M_{\pm m}$)

Час з моменту хибного подразнення (години)	Число щурів без ТЕЗК	Тривалість проявів (с)			
		Тонічна флексія	Тонічна екстензія	Клонічні судоми	Чесальний рефлекс
0,25	-	5,66 ± 0,56	13,50 ± 1,41	14,33 ± 0,81	6,14 ± 0,60
0,5	-	5,46 ± 0,50	12,10 ± 0,69*	13,71 ± 0,93	5,94 ± 0,59
1,0	-	3,83 ± 0,56*	7,36 ± 0,53*	14,46 ± 1,21	5,47 ± 0,73
2,0	2	4,17 ± 0,55*	6,24 ± 0,34*	11,72 ± 0,98	4,33 ± 0,50
5,0	-	4,31 ± 0,63	9,34 ± 0,76*	12,9 ± 1,16	3,39 ± 0,44*
10,0	-	4,73 ± 0,64	9,49 ± 0,57*	9,31 ± 0,97*	3,93 ± 0,70
16,0	-	4,26 ± 0,58	11,69 ± 0,63	11,39 ± 0,89	4,69 ± 0,84
24,0	-	5,1 ± 0,60	11,44 ± 0,84	12,57 ± 1,30	5,24 ± 0,75

Примітка: *- $p < 0,05$ у порівнянні до відповідного показника групи контролю (ANOVA + Newman – Keuls тест)

Тривалість періоду клонічних судом протягом 0,25 – 0,5 г з моменту здійснення ТППС перевищувала відповідні показники в групі контролю на 12,9 % ($p > 0,05$) та на 17,8 % ($p > 0,05$). Через 1,0 г відповідне перевищення склало 6,9 % ($p > 0,05$), яке через 2,0 г з моменту змінювалось на зниження досліджуваного показника у порівнянні до такого в контролі – на 9,8 % ($p > 0,05$). Достовірне зниження тривалості клонічних судом порівняно до контролю реєструвалось через 10 г з моменту припинення ТППС (на 30,0 %, $p < 0,05$) і відповідні відмінності через 24 г склали 7,8 % ($p > 0,05$).

Величина підвищення тривалості чесального рефлексу через 0,25 г з моменту припинення ТППС склала 3,4 % ($p > 0,05$) і протягом наступного спостереження реєструвалось зниження досліджуваного показника у порівнянні до контролю (Табл. 3.5). Так, через 5,0 г з моменту припинення ТППС відмінності носили достовірний

характер і складала 48,1 % ($p < 0,05$) а наприкінці спостереження (24 г з моменту ТППС) дорівнювали 22,0 % ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС за допомогою катоду палеоцеребелярної кори також викликає протисудомну дію на моделі максимальних електрошокових судом.

Найбільш виразним протисудомний вплив був у відношенні до тривалості тонічної екстензії і, на відміну від впливу анодом, виникав після короткочасного (0,5 г) подовження тонічної екстензії. Також під впливом катоду спостерігається тенденція до подовження тривалості тонічної флексії (до 0,5 г) та тривалості клонічних судом (до 1,0 г), які змінюються на тимчасовий ефект скорочення досліджуваних показників.

Також короткочасним – на 5-у годину з моменту ТППС був ефект скорочення тривалості чесального рефлексу. Таким чином, можливо зазначити, що відмінністю впливу катоду є виникнення протисудомної дії в більш пізній післястимуляційний термін - починаючи з 1-ї до 10-ї г з моменту ТППС.

3.2.2.1. Порівняльна ефективність здійснення ТППС катодом та анодом у відношенні до судом, викликаних максимальним електрошочком

Окремим завданням роботи було вивчення порівняльної виразності ефектів аноду та катоду на досліджувані параметри судом, викликаних максимальним електрошоком в динаміці спостереження.

Отримані результати засвідчили, що тривалість тонічної флексії за умови ТППС за допомогою катоду, через 0,25 г з моменту її здійснення, перевищувала таку, яка реєструвалась після впливу анодом на 65,0 % ($p < 0,05$) (Рис. 3.2). Через півгодини з моменту припинення ТППС відмінності склали 34,8 % ($p < 0,05$) і практично не відрізнялись від ефектів аноду через 1,0 г з моменту здійснення ТППС ($p > 0,05$).

До кінця спостереження достовірні відмінності між ефектами катоду та аноду були відсутніми (Рис. 3.2). Слід підкреслити, що саме в термін 1,0 та 2,0 г з моменту ТППС як анод так і катод викликали ефект скорочення тривалості тонічної флексії.

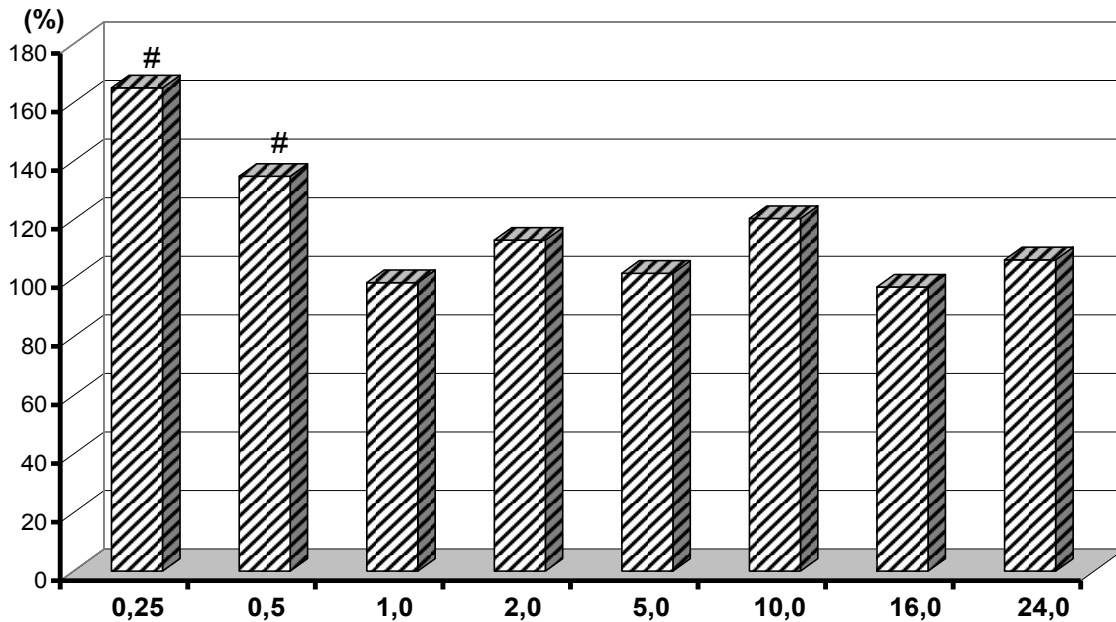


Рисунок - 3.2 Динаміка ефектів ТППС, яке здійснювали за допомогою катоду на тривалість тонічної флексії у щурів із МЕС у співвідношенні з ефектами аноду.

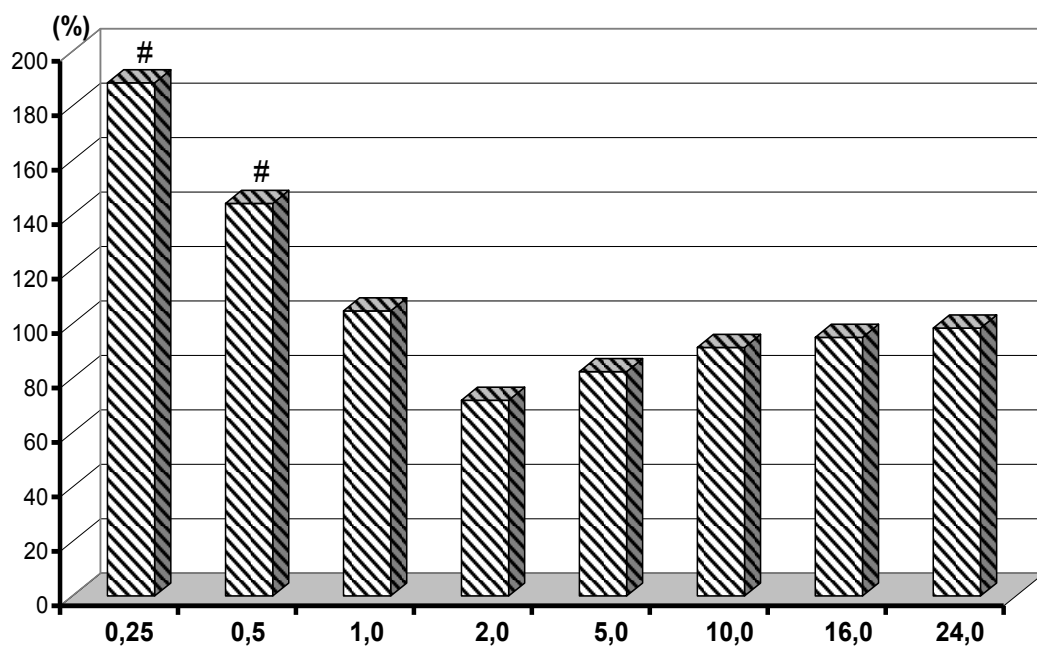
П о з н а ч к и : по вісі абсцис – період спостереження (години моменту здійснення ТППС); по вісі ординат – виразність впливу катоду у співвідношенні з ефектами, викликаними анодом, величина яких була прийнята за 100%.

#- $p < 0,05$ – у порівнянні до відповідного показника в групі щурів із впливом аноду (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

Тривалість тонічної екстензії через 0,25 г та 0,5 г з моменту припинення впливу катодом на кору мозочка перевищували відповідні показники, які реєструвались за умов впливу анодом на 88,5 % та на 44,2 % відповідно ($p < 0,05$) (Рис. 3.3).

В наступному періоді спостереження відмінності не носили статистично достовірного характеру, хоча сягали 28,0 % через 2,0 г з моменту ТППС ($p > 0,05$). Тобто, на цей момент часу виразність пригнічення досліджуваного показника за допомогою катоду була вищою, ніж при застосуванні аноду (Рис. 3.3).

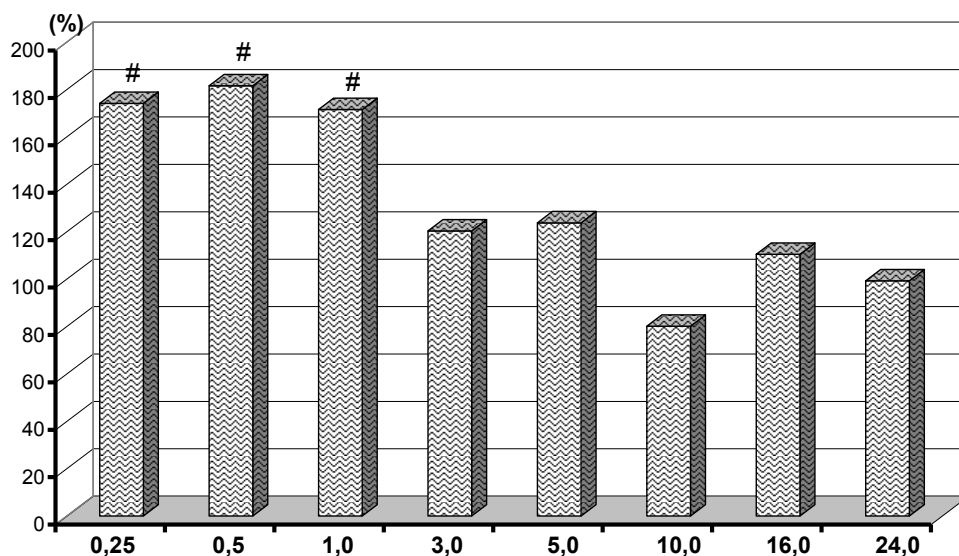
Тривалість фази клонічних судом за умови здійснення ТППС за допомогою катоду була більшою протягом 0,25 – 1,0 г з моменту припинення впливу катодом. Так, через 0,25 г досліджуваний показник був вищим від такого в групі із впливом анодом на 74,1 % ($p < 0,05$), через 0,5 г – вищим на 81,3 % ($p < 0,05$) та через 1,0 г перевищував його на 71,5 % ($p < 0,05$) (Рис. 3.4).



П о з н а ч к и : ті ж самі, що на Рис. 3.2.

#- $p < 0,05$ – у порівнянні до відповідного показника в групі щурів із впливом аноду (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

Рисунок 3.3 - Динаміка ефектів ТПКС, яке здійснювали за допомогою катоду на тривалість тонічної екстензії у щурів із МЕС у співвідношенні з ефектами аноду.



П о з н а ч к и : ті ж самі, що на Рис. 3.2.

#- $p < 0,05$ – у порівнянні до відповідного показника в групі щурів із впливом аноду (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

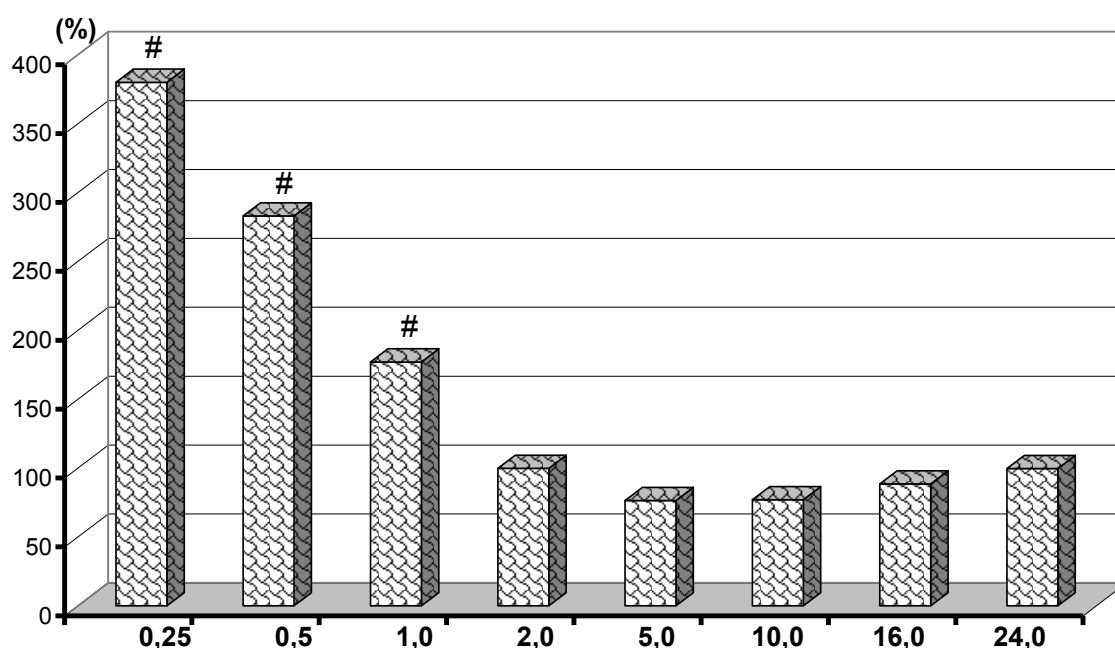
Рисунок 3.4 - Динаміка ефектів ТПКС, яке здійснювали за допомогою катоду на тривалість клонічних судом у щурів із МЕС у співвідношенні з ефектами аноду.

В термін 2,0 та 5,0 г з моменту здійснення впливу катодом перевищення складало 20,3 % та 23,7 %, хоча і не досягало рівня достовірних відмінностей ($p > 0,05$). В період 10,0 г з моменту припинення ТПКС реєструвалось недостовірне

зниження ефективності впливу катодом у порівнянні до впливу анодом, яке нівелювалось в період 16,0 г і зберігалось на тому ж рівні через 24,0 г з моменту здійснення ТППС.

Тобто, отриманий результат свідчить щодо більшої ефективності застосування ТППС за допомогою аноду у припиненні клонічних судомних проявів (Рис. 3.4).

Тривалість фази патологічно підвищеного чесального рефлексу за умови впливу катодом, через 0,25 г з моменту його припинення, перевищувала таку, яка спостерігалась за умови впливу анодом в 3,81 разу ($p < 0,05$) (Рис. 3.5).



П о з н а ч к и : ті ж самі, що на Рис. 3.2.

#- $p < 0,05$ – у порівнянні до відповідного показника в групі щурів із впливом аноду (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

Рисунок 3.5 - Динаміка ефектів ТППС, яке здійснювали за допомогою катоду на тривалість чесального рефлексу у щурів із МЕС у співвідношенні з ефектами аноду.

Через 0,5 та 1,0 г з моменту ТППС відмінності зберігались на рівні 2,83 разу та 77,0 % ($p < 0,05$). Однак через 2,0 г не реєструвалось достовірних відмінностей ($p > 0,05$), в той час як вплив катоду достовірно зменшував тривалість чесального рефлексу порівняно до хибностимульованих щурів саме в цей період. Подальше спостереження визначило зменшення ефекту катоду відносно ефекту аноду включно

до 16,0 г з моменту ТППС ($p > 0,05$), що свідчить про більш виразний гальмівний вплив катода на досліджуваний показник.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у відношенні до проявів максимальних електрошокових судом вплив катода та анода викликають ефекти, виразність яких має достовірні відмінності. Так, в ранньому періоді (до 0,5 г включно з моменту здійснення ТППС) ефекти катода достовірно відрізняються від впливу анода в бік зростання досліджуваних показників, в той час як тривалість клонічних судом залишається достовірно більш високою і через 1,0 г з моменту ТППС.

Можливим поясненням подібної динаміки є депресія активності кори мозочка (клітин Пуркінє) під впливом катода і, навпаки, збільшення їх активності під дією анода. Згодом відбувається зміна знаку впливів анода та катода на протилежний з відповідною динамікою показників МЕС, яка свідчить щодо послаблення протисудомного впливу анода та виникнення протисудомного ефекту при здійсненні ТППС за допомогою катода.

Висновки розділу

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС структур мозку – кори мозочка та фронтальної кори у щурів із розвиненим кіндлінг-синдромом, викликаним застосуванням ПТЗ, супроводжується виникненням протисудомних ефектів.

Зокрема, у щурів із синдромом кіндлінгу, індукованим уведеннями ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер протягом трьох тижнів), латентний період судом, викликаних тест-уведеннями 30,0 мг/кг ПТЗ, ставав після ТППС (600 мкА, 15,0 хв, катод на поверхні черепа), орієнтованого на кору мозочка, в середньому на 38,8 % більшими, ніж у контролі ($p < 0,05$). ТППС зони мозочка катодом попереджало генералізовані судомні напади у 10 із 11 щурів (90,9 %), а загальна тяжкість судом порівняно до контролю була достовірно меншою ($p < 0,001$).

За умов ТППС катодом фронтальної кори генералізовані судомні напади реєструвались у половини кіндлінгових щурів (5 із 10), а загальна тяжкість судом

була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,05$). Латентний період судом за подібних умов ТППС подовжувався на 17,3 % ($p > 0,05$). Тяжкість судом при ТППС мозочка була достовірно нижчою, ніж при ТППС фронтальної кори ($p = 0,011$).

На тлі ТППС мозочка анодом латентний період перших судом перевищував відповідний показник в контролі на 47,5 % ($p < 0,05$), а також попереджались генералізовані судомні напади, тяжкість судом достовірно знижувалась порівняно до контролю ($p < 0,001$). Введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) після ТППС анодом фронтальних відділів кори викликало генералізовані судомні напади у 3 із 10 щурів (30,0 %), а загальна тяжкість судом була достовірно меншою у порівнянні до контролю ($p < 0,01$). Порівняння тяжкості судом між групами із застосуванням аноду визначило достовірно меншу тяжкість судом на тлі подразнення структур мозочка ($p = 0,017$).

Досліджувані параметри судом не відрізнялись в групах із застосуванням катоду та аноду як при ТППС кори мозку, так і при ТППС мозочка ($p > 0,05$). Тривалість іктальних розрядів у структурах мозку на тлі ТППС мозочка катодом зменшувалась у середньому на 42,1 % ($p < 0,02$).

Латентні періоди гострих ПТЗ-викликаних (60,0 мг/кг) судом у щурів, не підданих процедурі вироблення кіндлінгу, в разі застосування ТППС мозочка, яку здійснювали за допомогою катоду, були більшими в середньому на 33,5 % ($p < 0,05$), при ТППС за допомогою аноду – більшими на 44,4 % ($p < 0,05$) ніж у контролі за відсутності впливу на тяжкість судомних проявів.

На моделі максимальних електрошокових судом (МЕС) вивчено динаміку ефектів подразнення кори мозочка анодом та катодом в термін від 0,25 до 24,0 г з моменту припинення ТППС.

Встановлено, що вплив анодом на палеоцеребелярну кору супроводжувався зменшенням тривалості тонічної флексії, яка через 1,0 та 2,0 г з моменту ТППС була меншою порівняно до відповідних показників в групі щурів із хибними подразненнями на 27,6 % ($p < 0,05$) та на 20,3 % ($p < 0,05$).

Застосування ТППС за допомогою аноду супроводжувалось достовірним зниженням тривалості тонічної екстензії, яка через 0,25 г з моменту ТППС була

меншою порівняно з аналогічним показником в групі контролю на 33,3 % ($p < 0,05$). Досліджуваний показник був меншим ніж в контролі наприкінці першої та другої годин спостереження – на 36,4 % та на 29,6 % відповідно ($p < 0,05$). Тривалість періоду клонічних судом, яку реєстрували через 0,25 г з моменту припинення ТППС, була достовірно меншою (на 35,1 %, $p < 0,05$) у порівнянні до контролю. Достовірні відмінності зберігались до 2-ї години спостереження включно, коли відмінності склали 25,0 % ($p < 0,05$). Тривалість чесального рефлексу через 15 хв з моменту припинення впливу анодом скорочувалась порівняно до контролю в 2,7 рази ($p < 0,05$) і достовірні відмінності зберігались до кінця першої години спостереження включно, коли різниця порівняно до контролю складала 51,8 % ($p < 0,05$).

Вплив катодом постійного струму на кору мозочка супроводжувався скороченням періоду тонічної флексії задніх кінцівок, що реєструвалось через 1,0 та 2,0 години з моменту ТППС - на 28,7 % ($p < 0,05$) та на 20,0 % ($p < 0,05$) відповідно. Тривалість тонічної екстензії задніх кінцівок через 0,25 та 0,5 г з моменту впливу катодом на кору мозочка перевищувала відповідний показник в групі контролю на 25,8 % та на 29,4 % ($p < 0,05$). Однак, через 1,0 г з моменту ТППС досліджуваний показник зменшувався у порівнянні до такого в контролі на 33,5 % ($p < 0,05$). Достовірне зниження тривалості тонічної екстензії спостерігалось до 10-ї години включно з моменту здійснення ТППС, коли відмінності з контролем склали 20,3 % ($p < 0,05$). Тривалість періоду клонічних судом достовірно знижувалась через 10,0 г з моменту припинення ТППС (на 30,0 %, $p < 0,05$). Тривалість чесального рефлексу зменшувалась через 5,0 г з моменту припинення ТППС на 48,1 % ($p < 0,05$).

Оцінка порівняльної ефективності здійснення ТППС катодом та анодом засвідчила, що тривалість тонічної флексії за умови ТППС катодом перевищувала таку, яка реєструвалась після впливу анодом на 65,0 % ($p < 0,05$) в період 0,25 г з моменту ТППС, а через півгодини відмінності склали 34,8 % ($p < 0,05$). Тривалість тонічної екстензії через 0,25 г та 0,5 г з моменту припинення впливу катодом перевищували відповідні показники, які реєструвались за умов впливу анодом на 88,5 % та на 44,2 % відповідно ($p < 0,05$). Тривалість клонічних судом за умови

здійснення ТППС катодом була більшою, ніж при ТППС анодом - через 0,25 г на 74,1 % ($p<0,05$), через 0,5 г – на 81,3 % ($p<0,05$) та через 1,0 г - на 71,5 % ($p<0,05$).

Тривалість чесального рефлексу через 0,25 г з моменту впливу катодом перевищувала таку при застосуванні аноду в 3,81 разу ($p<0,05$) і через 0,5 та 1,0 г відмінності зберігались на рівні 2,83 разу та 77,0 % ($p<0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що вплив анодом постійного струму на палеоцеребелярну кору викликає зменшення виразності МЕС – скорочує тривалість тонічної флексії, тонічної екстензії, клонічних судом, а також тривалості чесального рефлексу. Вказані ефекти спостерігаються в ранній післястимуляційний період - протягом до двох годин з моменту припинення подразнення мозочка і є найбільш виразними у відношенні до впливу на тривалість клонічних судом та тонічної екстензії. ТППС за допомогою катоду також викликає протисудомну дію на моделі максимальних електрошокових судом, яка є найбільш виразною у відношенні до тривалості тонічної екстензії і виникає в більш пізній післястимуляційний термін - починаючи з 1-ї до 10-ї г з моменту ТППС. Отримані результати засвідчили, що вплив катоду та аноду на прояви МЕС викликають ефекти, виразність яких має достовірні відмінності. Так, в ранньому періоді (до 0,5 г включно з моменту здійснення ТППС) ефекти катоду достовірно відрізняються від впливу аноду в бік зростання досліджуваних показників.

Матеріали розділу дослідження було опубліковано в наступних виданнях:

1. Godlevsky L.S., Kresyun N.V., Son H.O., Godovan V.V., Nenova O.N., Pervak M.P., Godlevska T.L., Bidnyuk K.A., Prybolovets T.V. Retina Protection with Cerebellum Activation in Experimental Diabetes and Translational Perspectives. In: Development of the Cerebellum, Clinical and Molecular Perspectives, Severina Fabbri (Editor). Nova Science Publishers Inc., New York, USA. 2018. P. 147-173.

2. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Pervak M.P., Prybolovets T.V., Bidnyuk K.A. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures. *Neurophysiology*.- 2017, Vol. 49, N4.- P.272–275, doi.org/10.1007/s11062-017-9681-3

3.Первак М.П., Приболовець К.О., Заровна Г.О. Вплив транскраніальної стимуляції постійним струмом мозочка та діазепаму на судомну активність. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези наук.практ.конф. молодих вчених з між нар. участю присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова. м.Одеса, 19 квіт. 2018 р. Одеса, 2018. С. 28.

4.Кресюн Н.В., Сон Г.О., Первак М.П., Годлевська Т.Л. Особливості проявів діабетичної ретинопатії на тлі подразнень кори мозочка. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини: тези міжнар. наук.практ. конф., м.Полтава, 4-5 жовт. 2018 р., м. Полтава, 2018. С. 53.

5.Годлевський Л.С., Первак М.П., Нєнова О.М. Трансцеребелярний вплив електродами постійного струму зменшує порушення поведінки щурів з пентилєнететразол - викликаним кіндлінгом. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: тези VII Пленуму Українського наук. тов.-ва патофізіологів та наук.практ.конф., присв. 110-річчю з дня народж. чл.-кор-та АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка, м.Полтава, 11-12 жовт. 2018 р. м.Полтава, 2018. С.25-26.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА ТЛІ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТППС МОЗОЧКА ТА НЕЙРОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

Зважаючи на ключову роль, яку відіграє тирозин-кіназа у формуванні хронічної епілептичної активності, модельованої методом кіндлінгу [153], завданням окремої частини дослідження було вивчення ефектів сумісного застосування ТППС мозочка та акситинібу, який є інгібітором тирозин-кінази В [75], на прояви ПТЗ - індукованого кіндлінгового судомного синдрому. Поставлене завдання вирішувалось при застосуванні впливу катодом на проекцію кори мозочка на поверхню черепа, яке дозволяє спостерігати виразні впливи ТППС на епілептиформні прояви (Розділ 3).

Додатковим завданням було вивчення ролі окремих структур палеоцеребелуму в реалізації ефектів сумісного застосування ТППС та акситинібу. З цією метою було вивчено вплив прецизійного впливу (ЕП) палеоцеребелярної кори (долька VI), подразнення якої супроводжуються формуванням протисудомного ефекту, а також коригують поведінкові розлади у кіндлінгових щурів в інтеріктальному періоді [68].

4.1. Ефекти ТППС та акситинібу на прояви ПТЗ-індукованого кіндлінгу

Під впливом тестуючого застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер), яке здійснювали на тлі попереднього ТППС у кіндлінгових щурів, спостерігалось виникнення генералізованих судомних нападів у 4 із 10 експериментальних тварин, в той час як в групі контролю судоми подібної тяжкості реєструвались у всіх щурів (Табл. 4.1). За цих умов загальна тяжкість судом була достовірно меншою порівняно до контролю ($p < 0,01$), а латентний період виникнення судом перевищував відповідний показник в контролі на 68,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.

Вплив ТППС та акситинібу на судомну активність у щурів із ПТЗ-викликаним кіндлінг-синдромом

Групи спостереження	Доза (мг/кг)	Число щурів	Число щурів із судомами						P (Kruskal –Wallis)	Латентний період судом (хв)
			Тяжкість судом (бали)							
			0	1	2	3	4	5		
Контроль (кіндлінг)		10	0	0	0	0	6	4		1,15 ± 0,12
ТППС		10	0	0	2	4	3	1	= 0,008	1,94 ± 0,20*
Акситиніб (7 діб)	5,0	10	0	0	0	3	5	2	>0,05	1,83 ± 0,18*
Акситиніб (14 діб)	10,0	11	0	0	2	5	4	0	= 0,001	2,17 ± 0,24*
Акситиніб+ ТППС (7 діб)	5,0	9	0	0	3	4	2	0	< 0,001	2,23 ± 0,24*
Акситиніб+ наноAg (14 діб)	10,0	9	0	0	4	6	2	0	< 0,001	2,86 ± 0,27*#@

Примітки:

- 1.- *- $p < 0,05$ по відношенню до групи щурів контролю;
2. - #- $p < 0,05$ - акситинібу в дозі 5,0 мг/кг, в/очер на протязі тижня;
3. - @- $p < 0,05$ – порівняно до групи щурів із ТППС (метод ANOVA + тест Newman-Keuls).

На тлі застосування акситинібу в дозі 5,0 мг/кг, в/очер протягом тижня виникнення генералізованих судомних нападів реєструвалось у 7 із 10 експериментальних тварин за відсутності достовірних відмінностей загальної тяжкості судом від контролю ($p > 0,05$). Латентний період перших судом перевищував показник в контролі на 59,1 % ($p < 0,05$). Більш тривале (два тижні) застосування акситинібу в дозі 10,0 мг/кг попереджало виникнення судомних нападів у 7 із 11 щурів (63,5 %) і загальна тяжкість судомних проявів була достовірно меншою у порівнянні до контролю ($p < 0,001$). За подібних умов латентний період судом перевищував аналогічний показник в групі контролю на 88,7 % ($p < 0,05$).

Введення тестуючої дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) на тлі ТППС мозочка та застосування акситинібу в дозі 5,0 мг/кг, в/очер протягом тижня викликало генералізовані судомні напади у 2 із 9 щурів (22,2 %) (Табл. 4.1). При цьому загальна тяжкість судомних проявів була достовірно меншою, ніж в контролі

($p < 0,001$), а тривалість латентного періоду судом перевищувала відповідний показник у щурів групи контролю майже вдвічі (на 93,9 %) ($p < 0,05$).

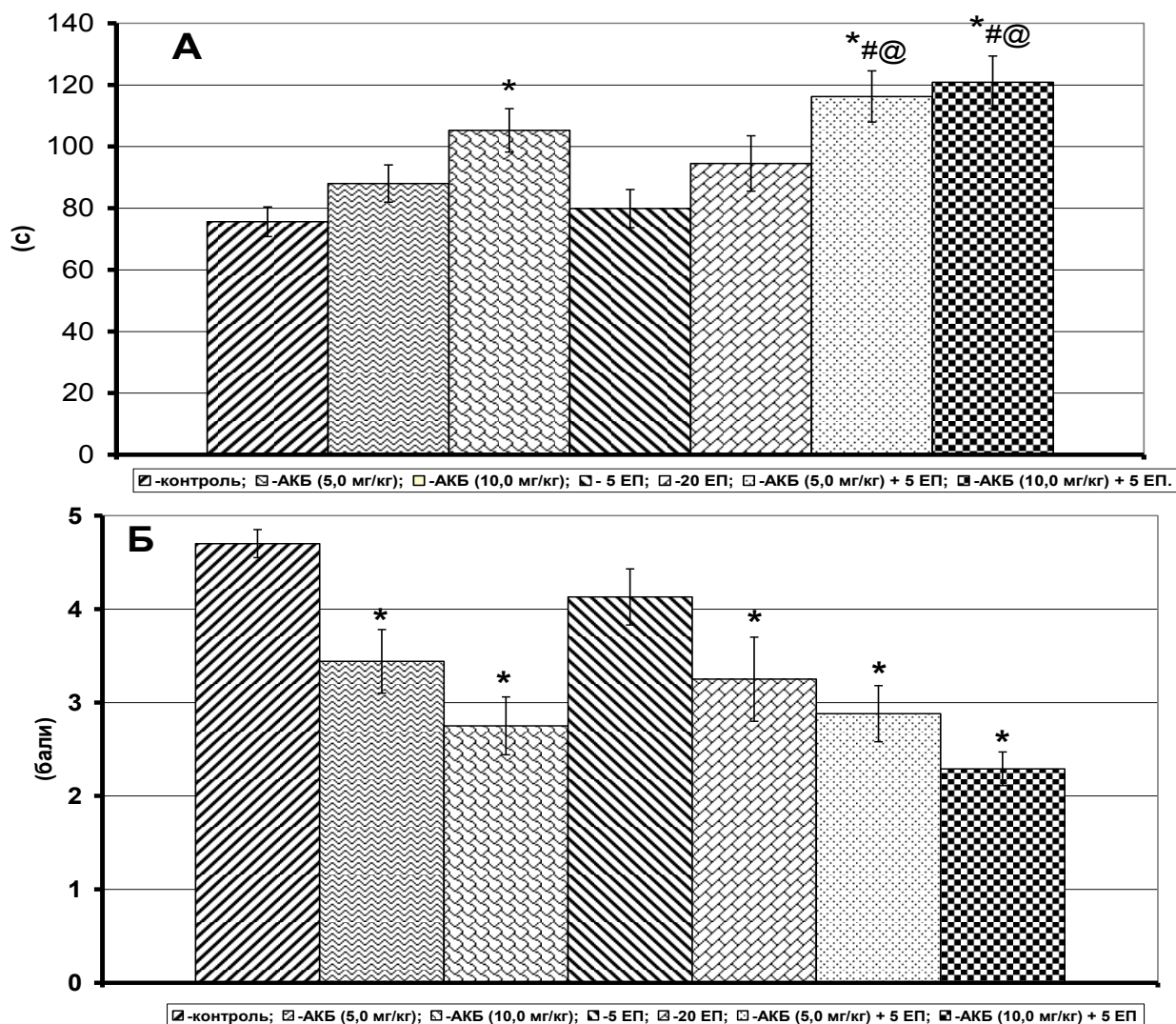
Застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) на тлі введення акситинібу протягом двох тижнів в дозі 10,0 мг/кг та здійсненні ТППС мозочка супроводжувалось виникненням генералізованих судомних нападів у 2 із 10 щурів (20,0 %) при одночасному достовірному зменшенні тяжкості судомних проявів ($p < 0,001$) (Табл. 4.1). Латентний період перших судом перевищував відповідний показник в контролі в 2,5 рази ($p < 0,05$), а також був вищим, ніж в групах з однією ТППС (на 47,4 %, $p < 0,05$) та введеннями акситинібу в нижчій із досліджуваних дозі (5,0 мг/кг, протягом тижня) – на 56,3 % ($p < 0,05$) (Табл. 4.1).

Таким чином, отримані результати свідчать, що протисудомний вплив ТППС мозочка, який було здійснено за допомогою катоду посилюється під впливом акситинібу, що виявляється як у вигляді виразного зменшення тяжкості судомних проявів, так і у вигляді подовження латентного періоду судом.

4.1.1. Вплив ЕП скату палеоцеребелуму та акситинібу на кіндлінгові судоми

При проведенні ТППС структур мозку застосовують електроди значної площі [94]. В нашому дослідженні площа активного електрода складала 9,6 мм², завдяки чому відбувалось подразнення значного числа структурних елементів кори мозочка. Одним із утворень, електричне подразнення (ЕП) якого супроводжується розвитком протисудомних впливів і яке є одним із «центральных» елементів, які підпадають під дію постійного струму при проведенні ТППС, є стара кора (палеоцеребелум), а саме VI-а долька.

Тому в окремій частині роботи було вивчено вплив прецизійного ЕП скату палеоцеребелуму, яке здійснювали імпульсами електричного струму через імплантовані біполярні електроди відстань між якими складала 0,25 мм на прояви ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом за умов застосування акситинібу. В цій частині дослідження використовували пероральне введення акситинібу щодобово протягом 10 діб.



По вісі абсцис – групи спостереження, по вісі ординат – досліджувані показники. АКБ-акситиніб; ЕП-електричне подразнення. * - $p < 0,05$ порівняно до показника в групі контролю; # - $p < 0,05$ – порівняно до показника в групі щурів із застосуванням акситинібу в дозі 5,0 мг/кг; @ - $p < 0,05$ – порівняно до показника в групі щурів із п'ятьма послідовними сеансами ЕП (для оцінки ЛП застосовано метод ANOVA та тест Newman-Keuls; для оцінки тяжкості судом – тест Kruskal-Wallis).

Рисунок 4.1 - Вплив акситинібу та ЕП мозочка на показники латентного періоду (ЛП) (А) та тяжкість (Б) кіндлінгових судом, викликаних введеннями пентиленететразолу щурам.

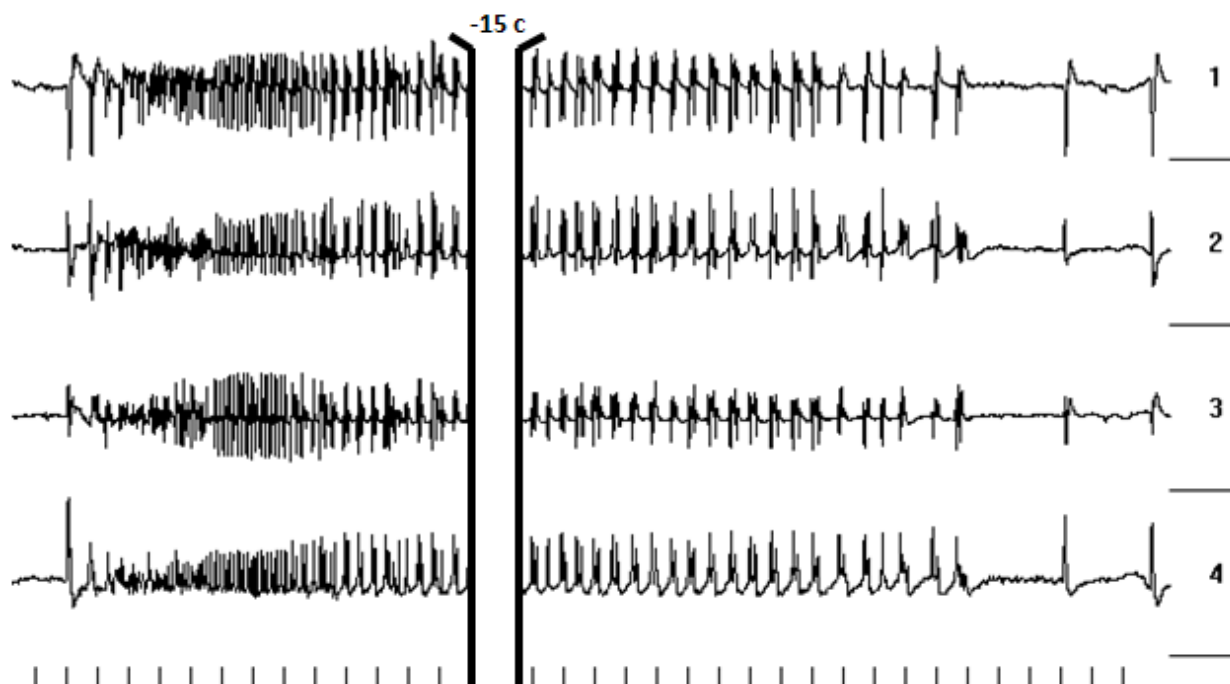
Отримані результати засвідчили, що на тлі застосування акситинібу в дозі 10,0 мг/кг латентний період перших судом перевищував відповідний показник в групі контролю на 28,2 % ($p < 0,05$), в той час як на тлі застосування акситинібу в меншій дозі подібне перевищення складало 14,1 % ($p > 0,05$) (Рис. 4, 1, А).

Латентний період перших судом на тлі попередніх п'яти та двадцяти сеансів ЕП мозочка зростав на 5,4 % та на 20,0 % ($p > 0,05$). В той же час при сумісному застосуванні акситинібу (5,0 мг/кг) та ЕП (5 сеансів) тривалість латентного періоду судом була на 35,0 % більшою, ніж у щурів групи контролю ($p < 0,05$), а також перевищувала відповідні показники в групах із застосуванням акситинібу (5,0 мг/кг) на 24,3 % ($p < 0,05$) та ЕП (5 сеансів) на 31,3 % ($p < 0,05$) (Рис. 4.1, А).

Тяжкість кіндлінгових судом на тлі застосування акситинібу в обох досліджуваних дозах (5,0 та 10,0 мг/кг) зменшувалась порівняно до показника в групі контролю (на 26,8 % та на 41,5 % відповідно) ($p < 0,05$) (Рис. 4,1, Б). При цьому в групі із застосуванням препарату в дозі 5,0 мг/кг генералізовані судомні напади спостерігались у 5 із 9 щурів, в той час як в контролі вони реєструвались у всіх 10 щурів ($p = 0,067$), а при застосуванні більш високої дози акситинібу подібні судоми реєструвались у 2 із 8 щурів ($p = 0,004$). На тлі ЕП мозочка тяжкість судом зменшувалась – при п'яти сеансах на 12,1 % ($p > 0,05$), а при двадцяти – на 30,9 % ($p < 0,05$) порівняно до групи контролю. При цьому здійснення 5 сеансів ЕП попереджало генералізовані клоніко-тонічні судомні напади у 2 із 8 щурів ($p > 0,05$), в той час як при 20 сеансах ЕП напади попереджались у 5 із 8 щурів ($p = 0,016$).

Тяжкість ПТЗ-провокованих судом за умов сумісного застосування п'яти сеансів ЕП та акситинібу (5,0 мг/кг) була меншою порівняно до контролю на 38,7 % ($p < 0,05$), а при застосуванні акситинібу в дозі 10,0 мг/кг – на 51,3 % ($p < 0,05$) (Рис. 4,1, Б). При цьому генералізовані клоніко-тонічні напади реєструвались у 2 із 8 щурів ($p = 0,004$) в групі із застосуванням меншої дози акситинібу та були відсутніми у щурів при використанні більшої дози препарату ($p < 0,001$).

Дослідження електрографічних характеристик ПТЗ-викликаних кіндлінгових судом засвідчило, що в контролі застосування тестової дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось виникненням генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів впродовж яких в структурах мозку реєструвались іктальні епілептичні розряди тривалістю від 18 до 65 с та амплітудою окремих потенціалів від 0,5 до 1,8 мВ (Рис. 4.2).



П о з н а ч к и: 1 – та 3 – фронтальні відділи кори головного мозку відповідно лівої та правої півкуль мозку; 2- та 4 – вентральний гіпокамп відповідно лівої та правої півкуль мозку.

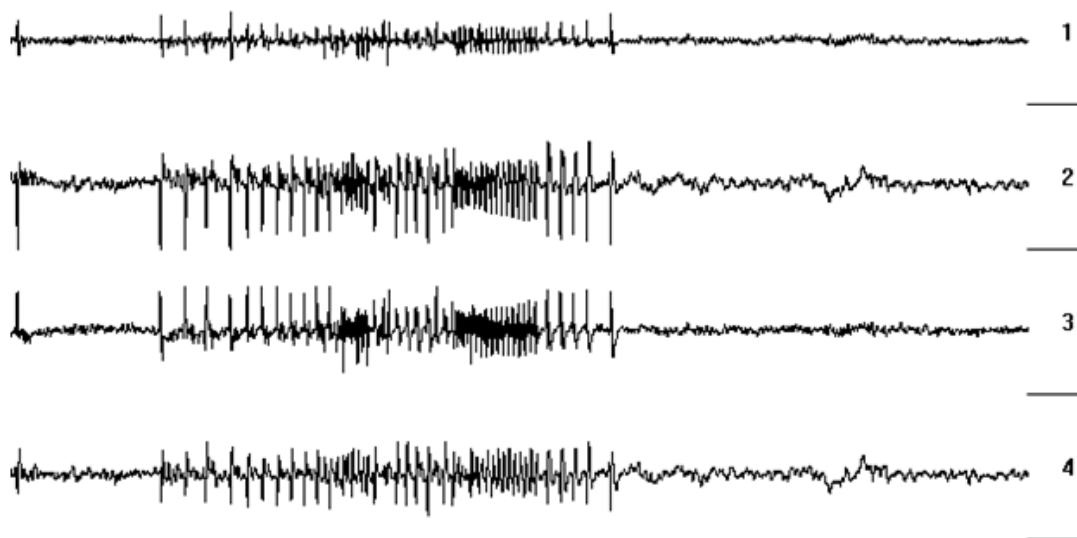
Калібровка – відстань між горизонтальними рисками зправа – 2050 мкВ; вертикальні штрихи внизу рисунка – 1 секунда.

Рисунок 4.2 - Прояви судомної активності, провованої застосуванням ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) у кіндлінгового щура (10 діб з моменту завершення кіндлінгу) та 7,5 хв з моменту застосування тестової дози ПТЗ).

Введення тестової дози ПТЗ щурам, яким впродовж 10 діб вводили акситиніб (10,0 мг/кг) викликало появу синхронізованих іктальних потенціалів тривалістю від 10 до 27 с і амплітудою окремих потенціалів від 0,3 до 1,5 мВ. В період формування подібних розрядів реєструвались клонічні судоми м'язів тулуба та передніх кінцівок у 5 із 8 щурів (Рис. 4.3).

У щурів із застосуванням акситинібу (10,0 мг/кг) після п'яти ЕП кори мозочка, які не були ефективними у відношенні до попередження судом, у відповідь на застосування тестової дози ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) виникали спайкові потенціали амплітудою від 0,2 до 2,0 мВ, які мали частоту генерування 5-15 за хв та формували періоди більш високою частоти до 45 за хв. (Рис. 4.4). В період розвитку подібної

активності у щурів реєструвались поведінкові клонічні судоми мязів тулуба та кінцівок.



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 4.2.

Калібровка – відстань між горизонтальними рисками зправа – 2050 мкВ; вертикальні штрихи внизу рисунка – 1 секунда.

Рисунок 4.3 - Електрографічні прояви у кіндлінгових щурів у відповідь на тестове застосування ПТЗ в дозі 30,0 мг/кг на тлі попередніх введень акситинібу (10,0 мг/кг, перорально, протягом 10 діб.



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на рис. 4.2.

Калібровка – відстань між горизонтальними рисками зправа – 2050 мкВ; вертикальні штрихи внизу рисунка – 1 секунда.

Рисунок 4.4 - Прояви ПТЗ-провокованої судомної активності у щурів із застосуванням акситинібу та ЕС кори мозочка.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що кіндлінгова епілептична активність, викликана за допомогою повторних введень ПТЗ у підпороговій дозі (30,0 мг/кг, в/очер) пригнічується на тлі десятидобового застосування акситинібу – інгібітора тирозин-кінази В при його пероральному застосуванні у дозі 10,0 мг/кг. Сумісне застосування неефективних при самотійному введенні акситинібу (5,0 мг/кг) та електричних подразнень VI-ї дольки палеоцеребелярної кори (100 Гц, 5 сеансів ЕП) попереджали виникнення поведінкових та електрографічних кіндлінгових судом, викликаних тестовим застосуванням ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер), що свідчить про посилення протисудомних ефектів ЕП застосуванням акситинібу.

4.2. Особливості впливу ТППС на судомні прояви за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу

Наночастинки срібла є такими, які здатні долати ГЕБ та викликати в тканині мозку процеси пов'язані із активацією механізмів оксидативного стресу [74]. Нейротропні впливи наночастинок срібла здійснюються на тлі активації кіназ, в тому числі тирозин-кінази [162]. Тому доцільним було вивчити характеристики збудливості головного мозку на прикладі проявів епілептичного синдрому, як за умови застосування наночастинок срібла, так і за умови застосування акситинібу. Додатковим завданням дійсної частини роботи було дослідження проявів епілептичного синдрому на тлі сумісного застосування наночастинок та ТППС мозочка.

4.2.1. Кіндлінг-провокована епілептична активність за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу

Завданням окремої частини дослідження було вивчення характеристик судомних проявів кіндлінгових щурів за умови застосування наночастинок срібла та акситинібу.

Зважаючи на можливість дослідити можливе полегшення епілептичної активності під впливом наночастинок, для тестування було використано кіндлінгових щурів із субмаксимальними судомами (12-17 уведень кіндлінгової дози

епілептогену). Таким чином, в групі контролю (застосування іонізованого срібла) під впливом ПТЗ спостерігались генералізовані судомні напади у 7 із 12 щурів (58,3 %).

Отримані результати засвідчили, що уведення розчину ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер), яке було виконано через 60 хв з моменту в/очер застосування наночастинок срібла супроводжувалось виникненням генералізованих судомних нападів у 11 із 13 щурів (84,6 %), із яких у 5 (38,5 %) напади носили повторний характер (Табл. 4.2). Загальна тяжкість судом (тест Kruskal – Wallis) була достовірно вищою, ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Одночасно скорочувався латентний період перших судом – на 23,4 % ($p > 0,05$).

На тлі застосування акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер, протягом семи діб) генералізовані судомні напади реєструвались у 3 із 9 щурів (33,3 %), а загальна тяжкість судом не відрізнялась від такої в групі контролю ($p > 0,05$). Латентний період перших судом перевищував такий в групі контролю на 24,7 % ($p > 0,05$) і одночасно вдвічі перевищував аналогічний показник в групі із застосуванням наночастинок срібла ($p < 0,05$).

За умови застосування акситинібу в вищій дозі (10,0 мг/кг, в/очер, на протязі двох тижнів) генералізовані судомні напади реєструвались у 3 із 13 щурів (23,0 %), а загальна тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,02$). Латентний період перших судом перевищував відповідні показники в групі контролю та в групі із застосуванням наночастинок срібла відповідно на 59,2 % та в 2,46 разу ($p < 0,05$).

На тлі сумісного застосування акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер, 7 діб) та наночастинок срібла генералізовані судомні напади реєструвались у 4 із 9 щурів (44,4 %) а їх тяжкість не відрізнялась від такої в групі контролю ($p > 0,05$). Тривалість латентного періоду перших судом перевищувала таку в групі контролю на 78,9 %, а також таку, яка реєструвалась у щурів із застосуванням наночастинок срібла в 2,77 разу ($p < 0,05$). На тлі тривалого застосування акситинібу (10,0 мг/кг, в /очер протягом двох тижнів) та наночастинок срібла генералізовані судомні напади реєструвались у 2 із 12 щурів (16,7 %), а їх загальна тяжкість була достовірно

меншою порівняно до контролю ($p < 0,02$). Латентний період перших судом вдвічі перевищував такий в групі контролю ($p < 0,05$), а також більше, ніж втричі – в групі щурів із застосуванням наночастинок срібла ($p < 0,05$). Крім того, цей показник достовірно перевищував такий, який було зареєстровано в групі щурів із застосуванням акситинібу в дозі 10,0 мг/кг, в/очер на протязі двох тижнів (на 27,0 %) ($p < 0,05$) (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Вплив наночастинок срібла та акситинібу на судомну активність у щурів із ПТЗ-викликаним кіндлінг-синдромом

Групи спостереження	Доза (мг/кг)	Число щурів	Число щурів із судомами						p (Kruskal –Wallis)	Латентний період судом (хв)
			Тяжкість судом (бали)							
			0	1	2	3	4	5		
Контроль (кіндлінг) + іонізований Ag		12	0	0	0	5	7	0		$1,47 \pm 0,14$
Кіндлінг+ нано Ag		13	0	0	0	2	6	5	= 0,023	$0,95 \pm 0,12$
Акситиніб (7 діб)	5,0	9	0	0	3	3	3	0	>0,05	$1,95 \pm 0,22\#$
Акситиніб (14 діб)	10,0	13	0	0	5	5	3	0	=0,019	$2,34 \pm 0,21*\#$
Акситиніб+ наноAg (7 діб)	5,0	9	0	0	3	2	3	1	>0,05	$2,63 \pm 0,33*\#$
Акситиніб+ наноAg (14 діб)	10,0	12	0	0	4	6	2	0	=0,012	$2,86 \pm 0,27*\#@$

Примітки:

- 1.- *- $p < 0,05$ по відношенню до групи щурів контролю;
- 2.- #- $p < 0,05$ – порівняно до групи щурів із застосуванням наночастинок срібла;
- 3.- @- $p < 0,05$ – порівняно до групи щурів із уведенням акситинібу в дозі 10,0 мг/кг, в/очер на протязі двох тижнів (метод ANOVA + тест Newman Keuls).

Таким чином, отримані результати засвідчили полегшення розвитку кіндлінг-провокованої судомної активності під впливом наночастинок срібла, а також блокування ефекту полегшення судом акситинібом.

4.2.2. Гострі судомиза умов застосування наночастинок срібла та акситинібу

Завданням наступної частини дослідження було вивчення впливу наночастинок срібла та акситинібу на гострі судоми, які індукували у щурів уведенням ПТЗ в дозі 60,0 мг/кг, в/очер.

Застосування наночастинок срібла за 60 хв до уведення тестуючої дози ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось формуванням генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів у 7 із 9 щурів (77,8 %), в той час як в групі контролю подібні судомні прояви спостерігались у 9 із 10 щурів (90,0 %). Загальна тяжкість судом не мала достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$) (Табл. 4.3). Латентний період перших судом за умови застосування наночастинок дещо зменшувався порівняно до контролю (на 7,5 %), однак відмінності не були достовірними ($p > 0,05$).

Таблиця 4.3.

Вплив наночастинок срібла та акситинібу на гостру судомну активність (коразол 60,0 мг/кг, в/очер)

	Доза (мг/кг)	Число щурів	Число щурів із судомами					p (Kruscal –Wallis)	ЛП судом (с)
			Тяжкість судом (бали)						
			0	1	2	3	4		
Контроль (іонізований Ag)		10	0	0	0	1	9	> 0,05	63,5 ± 4,18
Інтактні + нано Ag		9	0	0	0	2	7	> 0,05	58,71 ± 3,33
Акситиніб (14 діб)	10,0	9	0	0	1	2	6	> 0,05	69,20 ± 4,40
наноAg + Аситиніб (14 діб)	10,0	9	0	0	0	3	6	> 0,05	72,43 ± 4,49

На тлі застосування акситинібу (10,0 мг/кг, в/очер протягом двох тижнів) судоми, викликані ПТЗ виявлялись у виникненні генералізованих судомних нападів у 6 із 9 щурів (66,6 %) за відсутності достовірних відмінностей загальної тяжкості

судом порівняно до контролю ($p > 0,05$). Одночасно реєструвалось подовження латентного періоду перших судом – на 9,0 % порівняно до контролю ($p > 0,05$).

Застосування ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) на тлі введення акситинібу (10,0 мг/кг, в/очер, два тижні) та наночастинок срібла супроводжувалось виникненням генералізованих судомних нападів у 6 із 9 щурів (66,6 %) ($p > 0,05$) та збільшенням латентного періоду перших судом на 14,1 % у порівнянні до контролю ($p > 0,05$) (Табл. 4.3).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що застосування як акситинібу, так і наночастинок не впливає на прояви гострих ПТЗ-індукованих судом. Також не змінюються характеристики гострих судом за умов сумісного застосування зазначених чинників. Відмінності отриманого результату від такого, який було зареєстровано за умов відтворення моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу можуть пояснюватися відсутністю патогенетичної ролі кіназних шляхів активації клітин, перш за все тирозин-кінази, у виникнення гострих судомних проявів.

4.2.3. Кіндлінг-провокована епілептична активність за умов застосування наночастинок срібла та ТППС

Зважаючи на отримані результати блокування полегшення епілептичної активності, викликаного у кіндлінгових щурів застосуванням наночастинок срібла, а також можливості посилення протисудомного впливу ТППС мозочка уведенням акситинібу, доцільним було вивчити особливості впливу наночастинок срібла на прояви хронічних та гострих судом за умови ТППС мозочка. Додатковим завданням цієї частини роботи було вивчення відповідних особливостей судомних проявів за умови проведення ТППС катодом та анодом.

За умови ТППС катодом уведення тестуючої дози ПТЗ кіндлінговим щурам (30,0 мг/кг, в /очер) супроводжувалось виникненням генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів у 2 із 8 щурів (25,0 %), а загальна тяжкість судомних проявів була достовірно меншою порівняно до групи контролю ($p < 0,05$) (Табл. 4.4). Латентний період перших судом також достовірно зростав як у порівнянні до групи

контролю (на 87,0 %, $p < 0,05$), так і у порівнянні до кіндлінгових щурів із застосуванням наночастинок срібла (в 2,9 разу, $p < 0,05$).

Судомні прояви, викликані ПТЗ на тлі застосування наночастинок та ТППС катодом характеризувались виникненням генералізованих судомних нападів у 5 із 13 експериментальних тварин (38,5 %) (Табл. 4.4). При цьому загальна тяжкість судом не відрізнялась від такої в групі контролю ($p > 0,05$), а латентний період перших судом залишався достовірно вищим як у порівнянні до контролю (на 58,5 %, $p < 0,05$), так і у порівнянні до показника у щурів із застосуванням наночастинок (в 2,45 разу, $p < 0,05$).

Таблиця 4.4.

Ефекти наночастинок срібла на епілептичну активність у кіндлінгових щурів за умов ТППС структур мозочка

	Число щурів	Число щурів із судомами						P (Kruskal –Wallis)	ЛП судом (хв.)
		Тяжкість судом (бали)							
		0	1	2	3	4	5		
Контроль (іонізований Ag)	12	0	0	0	5	7	0		$1,47 \pm 0,14$
Кіндлінг + нано Ag	13	0	0	0	2	6	5	= 0,023	$0,95 \pm 0,12$
ТППС (катод)	8	0	0	3	3	2	0	= 0,048	$2,75 \pm 0,42$ *#
ТППС+ нано Ag	13	0	0	1	7	4	1	>0,05	$2,33 \pm 0,24$ *#
ТППС (анод)	8	0	1	3	2	2	0	= 0,031	$2,82 \pm 0,33$ *#
ТППС+нано Ag	10	0	2	2	3	3	0	=0,055	$2,54 \pm 0,25$ *#

Примітки:

1. - * - $p < 0,05$ по відношенню до групи щурів контролю;

2. - # - $p < 0,05$ – порівняно до групи щурів із застосуванням наночастинок срібла (метод ANOVA + тест Newman Keuls).

Застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) за умови ТППС анодом супроводжувалось виникненням генералізованих судомних нападів у 2 із 8 щурів (25,0 %), а загальна тяжкість судом була достовірно меншою, ніж у щурів групи контролю ($p < 0,05$). Одночасно латентний період перших судом достовірно

перевищував відповідні показники у щурів групи контролю (на 91,8 %, $p < 0,05$), а також у щурів із застосуванням наночастинок (в 2,97 разу, $p < 0,05$). Введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) щурам за умови ТППС анодом та застосування наночастинок срібла викликало розвиток генералізованих судомних нападів у 3 із 10 щурів (30,0 %) (Табл. 4.4). При цьому загальна тяжкість судомних проявів не мала достовірних відмінностей від контролю ($p > 0,05$), а латентний період перших судом достовірно перевищував відповідні показники в контролі (на 72,8 %, $p < 0,05$), а також у щурів із застосуванням наночастинок срібла (в 2,67 разу, $p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умови проведення ТППС застосування наночастинок срібла не викликає полегшення розвитку епілептичної активності у кіндлінгових щурів. Подібний вплив виявляється в попередженні розвитку генералізованих судомних нападів, а також подовженні тривалості латентного періоду перших судом і виразність впливу є однаковою як при ТППС за допомогою катоду, так і аноду.

4.2.4. Гострі судоми за умов застосування наночастинок срібла та акситинібу

Дослідження впливу ТППС катодом та наночастинок срібла на прояви гострих ПТЗ-індукованих (60,0 мг/кг, в/очер) складало завдання окремої частини досліджень.

За умови застосування ТППС катодом застосування ПТЗ викликало генералізовані судомні напади у 5 із 8 щурів (62,5 %) (Табл. 4.5). Причому, загальна тяжкість судомних проявів не відрізнялась від такої в групі контролю ($p > 0,05$), в той час як латентний період перших судом перевищував відповідні показники в групах контролю (на 29,4 %, $p < 0,05$), а також щурів із застосуванням наночастинок (на 40,0 %, $p < 0,05$). Застосування ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) у щурів із уведенням наночастинок та ТППС викликало генералізовані судомні прояви у 6 із 8 експериментальних тварин (75,0 %) за відсутності відмінностей загальної тяжкості судом від таких в групі контролю ($p > 0,05$). За подібних умов латентний період перших судом не мав достовірних відмінностей у порівнянні до контролю ($p > 0,05$),

але був достовірно меншим, ніж в групі щурів із застосуванням одного ТППС (на 20,5 %, $p < 0,05$) (Табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Вплив ТППС та наночастинок срібла на гостру судомну активність, викликану ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер)

	Число щурів	Число щурів із судомами					P (Kruscal –Wallis)	ЛП судом (с)
		Тяжкість судом (бали)						
		0	1	2	3	4		
Контроль інтактні + іонізований Ag	10	0	0	0	1	9		$63,5 \pm 4,18$
Інтактні+ нано Ag	9	0	0	0	2	7	$> 0,05$	$58,71 \pm 3,33$
ТППС (катод)	8	0	0	0	3	5	$> 0,05$	$82,20 \pm 6,21$ *#
нано Ag + ТППС (катод)	8	0	0	0	2	6	$> 0,05$	$65,43 \pm 4,78$ @

Примітки:

1. - * - $p < 0,05$ по відношенню до групи щурів контролю;
2. - # - $p < 0,05$ – порівняно до групи щурів із застосуванням наночастинок срібла;
3. - @ - $p < 0,05$ – порівняно до групи щурів із одним ТППС (метод ANOVA + тест Newman-Keuls).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС мозочка не впливає на особливості гострих судомних проявів за умови застосування наночастинок срібла. Одночасно слід зазначити, що ТППС викликала ефект збільшення тривалості латентного періоду перших гострих судом, який усувався на тлі застосування наночастинок. Зважаючи на механізми впливу наночастинок срібла на збудливість тканини головного мозку, яка полягає у активації перекисного окиснення, а також пошкодженні ГЕБ, можливим поясненням ефекту посилення кіндлінг-індукованого епілептогенезу, на відміну від гострої епілептичної активності, може бути посилення проникності ГЕБ, яке виникає в процесі розвитку кіндлінгу.

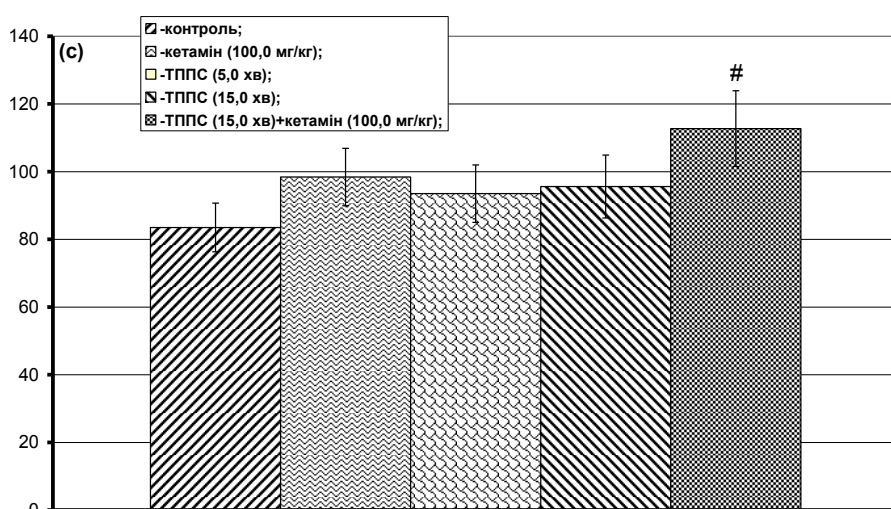
4.3. Особливості ефектів ТППС мозочка на тлі застосування кетаміну

Еферентні впливи кори мозочка забезпечуються аксонами клітин Пуркін'є, що передбачає їх провідну роль у виникненні впливів ТППС на епілептичну активність. Приймаючи до уваги, що кетамін викликає пригнічення нейрональної активності кори мозочка [230], доцільним було вивчення особливостей ефектів ТППС на епілептичну активність за умов застосування кетаміну, що склало завдання дійсної частини роботи.

Додатковими завданнями були дослідження особливостей розвитку кіндлінг-провокованої судомної активності за умов здійснення ТППС, спрямованої на структури мозочка електродами різної полярності, а також виразність відповідних ефектів від фази розвитку кіндлінгу – ранньої, яка відповідає більшою мірою генералізованим абсансним проявам епілепсії та пізньої, яка відтворює особливості генералізованої судомної форми епілепсії.

4.3.1. Ефекти ТППС, здійсненої за допомогою катоду

Дослідження судом в ранній фазі розвитку кіндлінгу засвідчили, що латентний період у щурів групи контролю (хибностимульовані кіндлінгові щури) склав $83,5 \pm 7,7$ с (Рис. 4.5).



П о з н а ч к и: по вісі абсцис – групи спостереження; по вісі ординат – секунди.

#- $p < 0,05$ у порівнянні до групи контролю (метод ANOVA+ Newman – Keuls тест)

Рисунок 4.5 - Латентний період перших судом на ранній стадії ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу катодом на зону проекції мозочка.

Застосування кетаміну (75,0 мг/кг) супроводжувалось збільшенням латентності перших судом на 15,2 % ($p>0,05$). За умов здійснення ТППС мозочка катодом тривалістю 5,0 та 15,0 хв досліджуваний показник зростав у порівнянні до такого в групі контролю на 10,7 % та на 12,7 % відповідно ($p>0,05$). На тлі сумісного застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) та ТППС (5,0 хв) латентний період перших судом зростав на 26,8 % у порівнянні до показника в групі контролю ($p<0,05$).

Тяжкість судом в ранній стадії кіндлінгу у більшості щурів (9 із 12, 75 %) складала 2 бали (Табл. 4.6). У двох щурів судоми проявлялись у вигляді судомних посмикувань окремих м'язів кінцівок (один бал) та ще у одного щура реєструвались клонічні судоми передніх кінцівок (3 бали).

Таблиця 4.6.

Число щурів із судомами різного ступеню тяжкості в ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу катодом.

	Тяжкість судом (бали)						p (Kruskal – Wallistest)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль (n=12)	-	2	9	1	-	-	-
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	5	5	-	-	-	>0,05
ТППС (5,0 хв) (n=9)	-	1	7	1	-	-	>0,05
ТППС (15,0 хв) (n=9)	-	2	7	-	-	-	>0,05
ТППС (5,0 хв)+ кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	2	6	1	-	-	>0,05

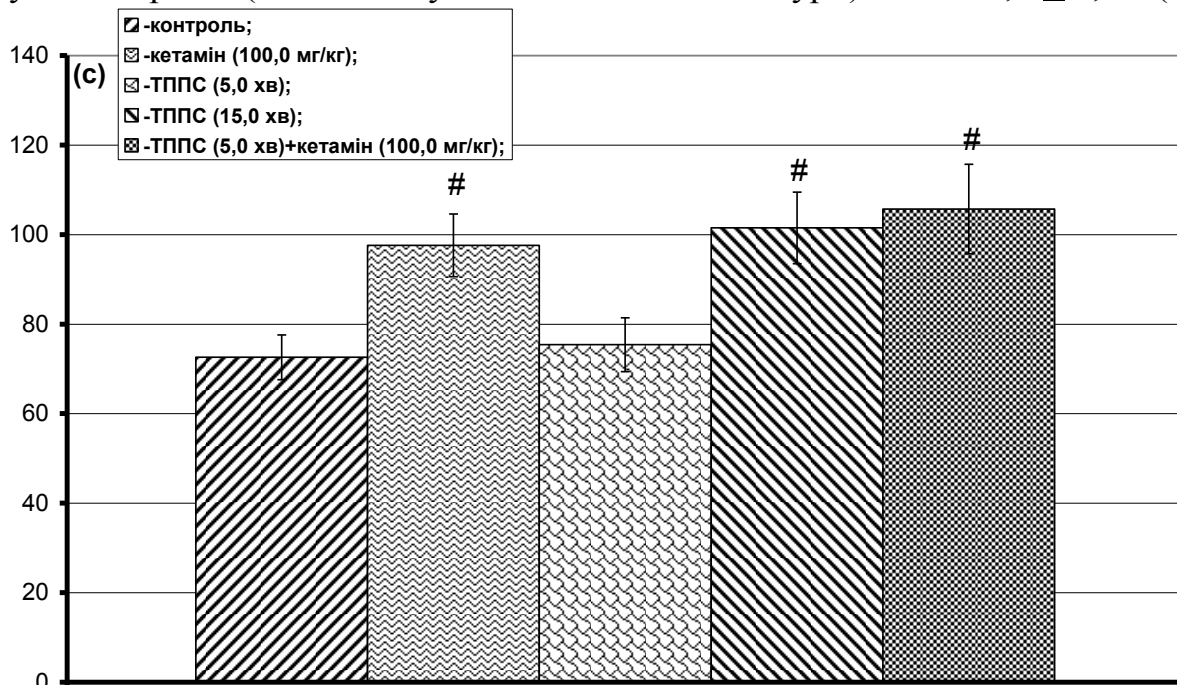
П р и м і т к и: Kruskal –Wallis тест використано для порівняння тяжкості судом з групою контролю. Критерій “z” порівняння двох пропорцій використано для оцінки відмінностей числа щурів з однаковими за тяжкістю судомами з групою контролю - #- $p<0,05$.

На тлі застосування кетаміну спостерігалось зростання числа щурів із проявами судом тяжкістю 1 бал до 50,0 % з 12,7 % у контролі ($p>0,05$). При цьому загальна тяжкість судом в групі не відрізнялась від такої в групі щурів контролю

($p>0,05$). Також відсутніми були відмінності між групами із застосуванням ТППС та контролем ($p>0,05$).

Таким чином, в ранній фазі кіндлінгу застосування кетаміну викликає зменшення тяжкості судомних проявів, але зростає виразність судом незначної тяжкості (1 бал), що відповідає здатності кетаміну активувати прояви абсансної епілепсії [182]. ТППС за допомогою катоду не викликала достовірних змін латентності та тяжкості судом, а сумісно з кетаміном забезпечувала збільшення тривалості латентного періоду судом.

Латентний період перших судом в пізній фазі розвитку кіндлінгу у щурів групи контролю (хибностимульовані кіндлінгові щури) склав $72,6 \pm 5,7$ с (Рис. 4.6).



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 4.5.

Рисунок 4.6 - Латентний період перших судому щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов впливу катодом на зону проекції мозочка.

За умови застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) досліджуваний показник зростав у порівнянні до такого в групі контролю на 25,6 % ($p<0,05$). ТППС тривалістю 5,0 та 15,0 хв збільшувала латентність судом відповідно на 3,7 % ($p>0,05$) та на 28,5 % ($p<0,05$), а при сумісному застосуванні ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) – на 31,3 % ($p<0,05$) у порівнянні до контролю.

Пізня фаза кіндлінгу (розвинений кіндлінг) характеризувалась виникненням генералізованих тоніко-клонічних нападів, які носили повторний характер у 10 із 12 тварин (Табл. 4.7).

Застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) викликало зменшення числа щурів із повторними судомними нападами ($p < 0,05$), а також достовірно зменшувало тяжкість судом в групі ($p < 0,001$) порівняно до групи контролю. Під впливом ТППС (15,0 хв) достовірно зменшувалось число щурів із повторними судомними нападами, які реєструвались у 2 із 9 щурів (22,2 %) ($p < 0,05$), а також зменшувалась тяжкість судом у порівнянні до контролю ($p < 0,01$). На тлі сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) повторні генералізовані судомні напади були відсутні ($p < 0,05$) на тлі редукції тяжкості судомних проявів в групі ($p < 0,001$) (Табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Число щурів із судомами різного ступеню виразності в пізній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу катодом.

	Тяжкість судом (бали)						p (Kruskal – Wallistest)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль (n=12)	-	-	-	-	2	10	-
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	-	-	1	6	3#	<0,001
ТППС (5,0 хв) (n=9)	-	-	-	-	4	5	>0,05
ТППС (15,0 хв) (n=9)	-	-	-	-	7	2#	<0,01
ТППС (5,0 хв)+ кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	-	-	2	8	0#	<0,001

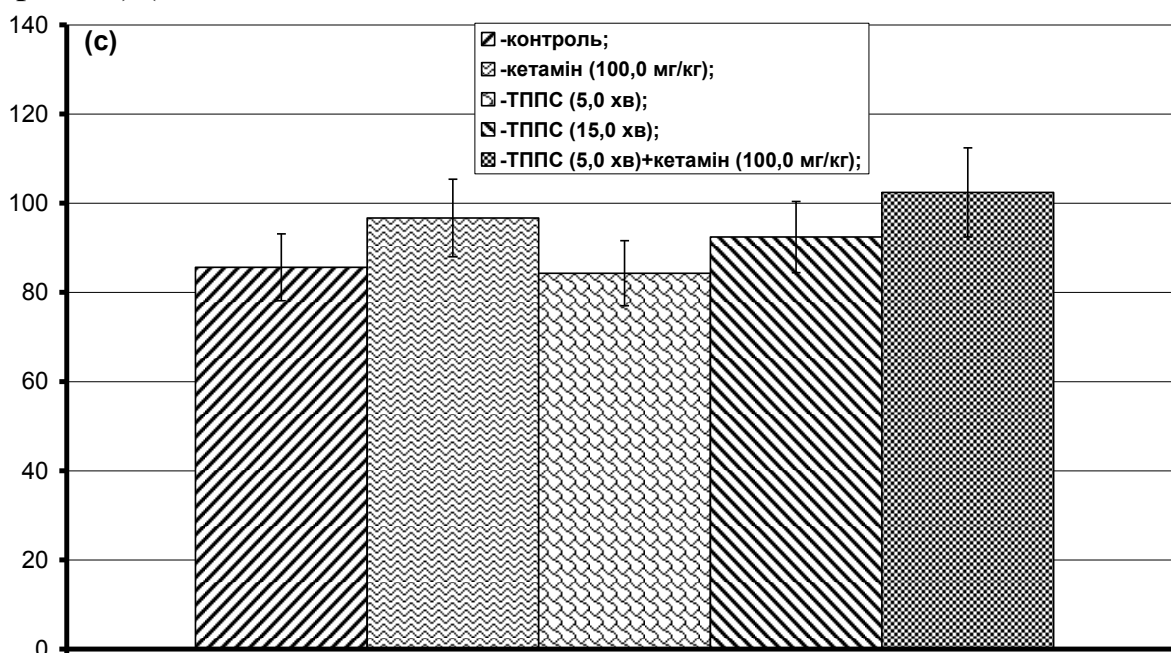
П р и м і т к и:

1. - Kruskal –Wallis тест використано для порівняння тяжкості судом з групою контролю.
2. - Критерій “z” порівняння двох пропорцій використано для оцінки відмінностей числа щурів з однаковими за тяжкістю судомами з групою контролю - #- $p < 0,05$.

Таким чином, на тлі розвиненого кіндлінгового синдрому застосування кетаміну супроводжувалось зростанням тривалості латентного періоду судом, яке також спостерігалось за умови ТППС тривалістю 15,0 хв та зберігалось на тлі застосування обох чинників. Сумісне застосування кетаміну та ТППС попереджало виникнення повторних генералізованих судомних нападів, однак виразність протисудомного ефекту не перевищувала таку, яка спостерігалась за умови окремого застосування кетаміну та ТППС.

4.3.2. Ефекти ТППС, здійсненої за допомогою аноду

В ранньому періоду кіндлінгу застосування ТППС (15,0 хв) супроводжувалось зростанням латентності перших судом на 7,4 % ($p>0,05$), в той час як при сумісному застосуванні ТППС (5,0 хв) та кетаміну збільшення латентності склало 16,4 % ($p>0,05$) (Рис. 4.7).



П о з н а ч к и: по вісі абсцис – групи спостереження; по вісі ординат – секунди.
Рисунок 4.7 - Латентний період перших судом на ранній стадії ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу анодом на зону проекції мозочка.

Застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось зростанням числа щурів із проявами судом тяжкістю один бал – до 6 із 10, що достовірно перевищувало відповідний показник в групі контролю ($p=0,044$), в той час як

важкість судом в групі не відрізнялась від такої в групі контролю ($p > 0,05$) (Табл. 4.8). На тлі ТППС (15,0 хв) у 2 із 10 щурів судоми були відсутні при одночасній відсутності відмінностей середньої тяжкості судом порівняно до контролю ($p = 0,052$). Під час сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) тяжкість судом в групі була достовірно меншою від такої в групі контролю ($p < 0,03$) (Табл. 4.8).

Таблиця 4.8.

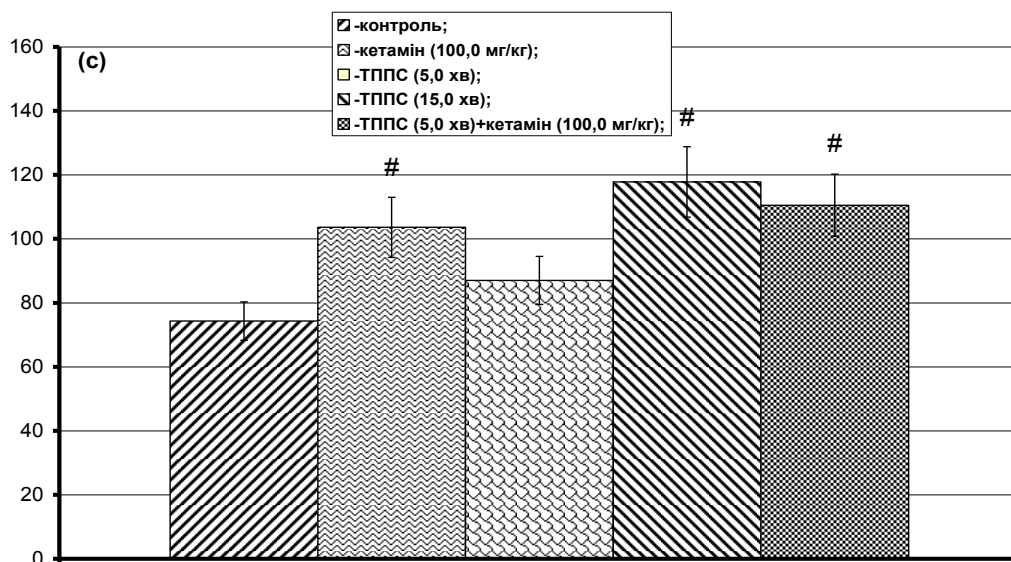
Число щурів із судомами різного ступеню виразності в ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу анодом

	Тяжкість судом (бали)						p (Kruskal – Wallistest)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль (n=12)	-	1	8	2	-	-	-
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	6#	2	2	-	-	>0,05
ТППС (5,0 хв) (n=9)	-	2	7	1	-	-	>0,05
ТППС (15,0 хв) (n=9)	2	2	6	-	-	-	>0,05
ТППС (5,0 хв)+ кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	5	5	-	-	-	<0,05

П р и м і т к и:

1. - Kruskal –Wallis тест використано для порівняння тяжкості судом з групою контролю.
2. - Критерій “z” порівняння двох пропорцій використано для оцінки відмінностей числа щурів з однаковими за тяжкістю судомами з групою контролю - #- $p < 0,05$.

Вплив анодом (15,0 хв) в пізній стадії розвитку кіндлінгу викликав зростання латентного періоду перших судом на 36,8 % у порівнянні до контролю ($p < 0,05$), а під час сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) відповідне перевищення латентності склало 32,8 % ($p < 0,05$) (Рис. 4.8).



П о з н а ч к и: по вісі абсцис – групи спостереження; по вісі ординат – секунди.
 #- $p < 0,05$ у порівнянні до групи контролю (метод ANOVA+ Newman – Keuls тест)
 Рисунок 4.8 - Латентний період судом у щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов впливу анодом на зону проекції мозочка

ТППС також знижувала тяжкість судом в групі – число щурів з повторними генералізованими судомними нападами зменшувалось до 3 із 10, в той час як в контролі подібні судоми спостерігались у 2 із 11 щурів ($p = 0,051$) (Табл. 4.9).

Достовірно знижувалась тяжкість судом в групі порівняно до контролю ($p < 0,02$). На тлі сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) число щурів з повторними генералізованими судомними нападами (1 із 10) достовірно зменшувалось порівняно до групи контролю ($p < 0,01$). Одночасно зменшувалась тяжкість судом в групі кіндлінгових щурів ($p < 0,001$) (Табл. 4.9).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС мозочка щурів із ПТЗ-кіндлінгом незалежно від полярності електрода спричинює протисудомні впливи – зростання латентності судом та зниження їх тяжкості на стадії розвинутого кіндлінгу, в той час як в ранній стадії його розвитку впливи є порівняно менш виразними.

Самостійне застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) збільшує судомні прояви ранній стадії кіндлінгу та викликає протисудомну дію на стадії розвинутого кіндлінгу. Сумісне застосування ТППС (5,0 хв) катодом та кетаміну (75,0 мг/кг), викликає зростання латентності судом як в ранній, так і в пізній стадії ПТЗ-індукованого кіндлінгу та попереджає повторні судомні напади в пізній стадії кіндлінгу. Сумісне застосування ТППС (5,0 хв), анодом та кетаміну (75,0 мг/кг)

збільшує тривалість латентності судом у щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом та знижує їх тяжкість за рахунок усунення повторних генералізованих судомних нападів.

Таблиця 4.9.

Число щурів із судомами різного ступеню виразності в пізній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу анодом

	Тяжкість судом (бали)						p (Kruskal – Wallistest)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль (n=11)	-	-	-	-	2	9	-
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	-	1	2	1	3	3	<0,02
ТППС (5,0 хв) (n=9)	-	-	-	1	3	6	>0,05
ТППС (15,0 хв) (n=10)	-	-	1	2	4	3	<0,02
ТППС (5,0 хв)+ кетамін (75,0 мг/кг, в/очер) (n=10)	1	1	4	1	2	1#	<0,01

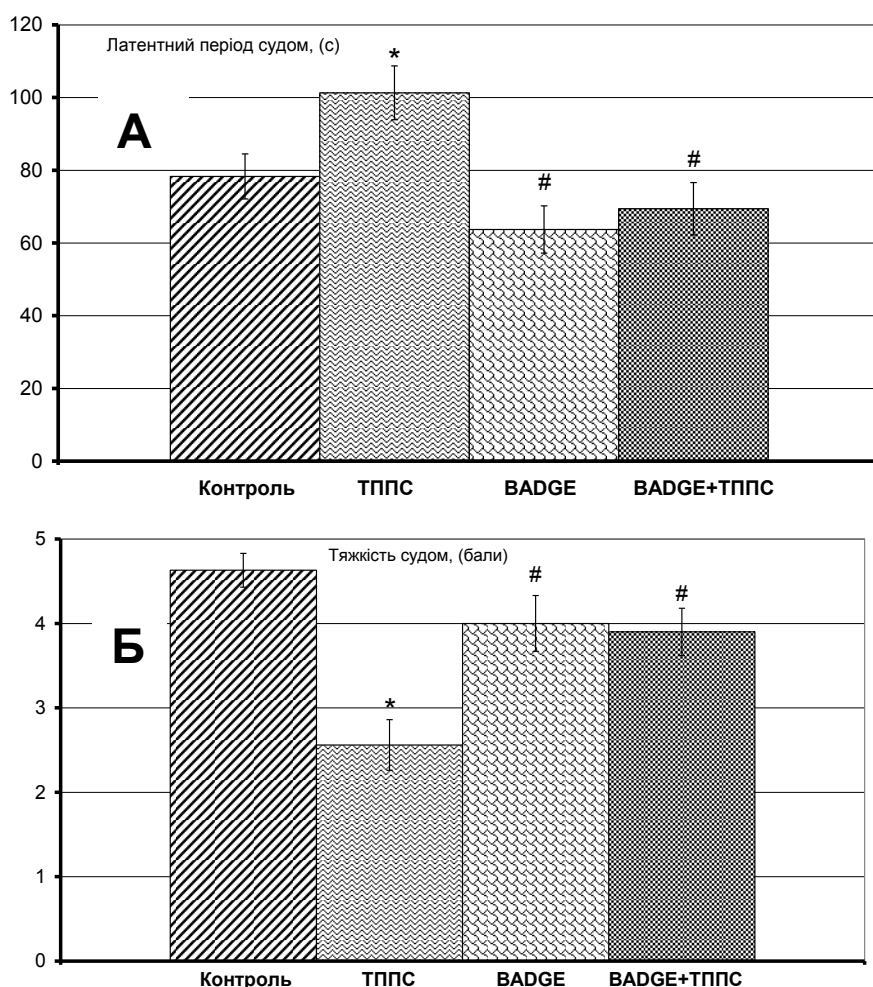
П р и м і т к и:

1. - Kruskal –Wallis тест використано для порівняння тяжкості судом з групою контролю.
2. - Критерій “z” порівняння двох пропорцій використано для оцінки відмінностей числа щурів з однаковими за тяжкістю судомами з групою контролю - #-p<0,05.

4.4. Вплив ТППС кори мозочка на тлі блокування рецепторів PPAR γ

Завданням окремої частини дослідження було вивчення особливостей впливу ТППС мозочка на ПТЗ-індуковані кіндлінгові судоми за умови застосування дигліцидилового ефіру бісфенолу А - 2,2-[(1-метилетіліден) біс (4,1-феніленеоксіметілен)] біс-оксірану (BADGE, 100,0 мг/кг, в/очер), який є блокатором PPAR γ рецепторів.

На тлі ТППС латентний період перших судом у щурів із сформованим кіндлінгом на 22.5 % перевищувало показник в групі із псевдостимуляцією ($101,4 \pm 7,4$ с та $78,6 \pm 6,1$ с відповідно) ($p < 0,05$) (Рис. 4.9, А). За умови застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер.) латентність судом склала $63,6 \pm 6,5$ с, що було на 18,1 % менше, ніж в контролі ($p > 0,05$). Латентний період судом а на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер.) та ТППС складав $69,4 \pm 7,1$, що було меншим, ніж в контролі на 11,7 % ($p > 0,05$) та менше, ніж у щурів з одним ТППС на 31,6 % ($p < 0,05$) (Рис. 4.9, А).

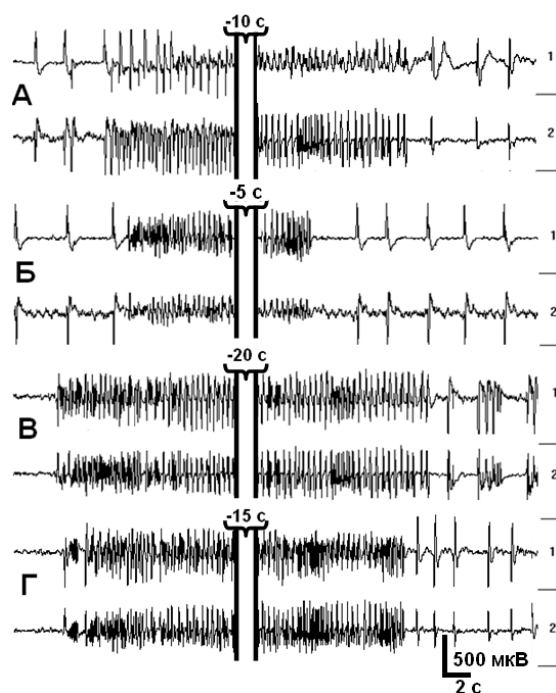


П о з н а ч к и : По осі абсцис – досліджувані групи щурів; по осі ординат – досліджувані показники: латентний період перших судом (с) (А) та їх тяжкість (бали) (Б). Результати наведені у вигляді середнього значення з похибкою середньої величини.

*- $p < 0,05$ у порівнянні до контролю (псевдостимуляції); #- $p < 0,05$ у порівнянні до кіндлінгових щурів із застосуванням ТППС.

Рисунок 4.9 - Вплив ТППС мозочка та BADGE на судомі у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом.

Реалізація ТППС призводила до усунення генералізованих судомних нападів у 8 із 9 експериментальних тварин. Середня оцінка тяжкості судом у таких щурів була істотно меншою (на 44,7 %), ніж в контролі ($p < 0,05$) (Рис. 4.9, Б). За умови застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) у 5 із 8 щурів реєструвались генералізовані судомні напади, а середня тяжкість судом була на 13,6 % меншою, ніж в контролі ($p > 0,05$). Після ТППС на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) генералізовані судомні напади реєструвались у 6 із 10 щурів, а середня тяжкість судом була меншою, ніж в контролі на 15,8 % ($p > 0,05$) та водночас достовірно перевищувала таку у щурів із одним ТППС – на 52,3 % ($p < 0,05$) (Рис. 4.9, Б). Середня тривалість іктальних епілептиформних розрядів складала у контрольних тварин (щери з псевдо - ТППС) $33,4 \pm 4,3$ с (Рис. 4.10, А). На тлі попереднього ТППС досліджуваний показник складав $18,6 \pm 2,7$ с ($p < 0,05$) (Б), в той час як на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) зростав до $45,8 \pm 5,8$ с ($p < 0,05$) (В).



П о з н а ч к и: А- 15,0 хв з моменту застосування ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер).

Б – 22,5 хв з моменту застосування ТППС (вплив катодом силою струму 600,0 мкА протягом 10,0 хв). В – 70,0 хв з моменту уведення BADGE. Г- через 69,5 хв з моменту застосування BADGE та 24,5 хв з моменту ТППС. 1- кора головного мозку, 2- вентральний гіпокамп. Відмітка часу 2 с; калібровочний сигнал 500,0 мкВ.

Рисунок 4.10 - Вплив ТППС та BADGE на електрографічні характеристики викликаних пентиленететразолом (ПТЗ) іктальних потенціалів у кіндлінгових щурів.

За умови ТППС на тлі введення BADGE тривалість іктальних епілептиформних розрядів зменшувалась порівняно до контролю на 20,1 % - до $26,7 \pm 4,0$ с ($p > 0,05$) і перевищувала аналогічний показник в групі щурів із одним ТППС ($p > 0,05$) (Г).

Таким чином, отримані результати свідчать, що реалізація протисудомного впливу ТППС мозочка у відношенні кіндлінг-провокованих судом здійснюється за участі PPAR γ рецепторів.

Висновки розділу

Щодобове застосування акситинібу кіндлінговим щурам протягом тижня в дозі 5,0 мг/кг, в/очер супроводжується подовженням латентного періоду судом на 59,1 % порівняно до контролю ($p < 0,05$). Двохтижневе застосування акситинібу в дозі 10,0 мг/кг, в/очер викликало як зростання латентності судом – на 88,7 % ($p < 0,05$), так і достовірне зменшення тяжкості судом ($p < 0,001$) на тлі попередження генералізованих судомних нападів у 7 із 11 експериментальних тварин (63,5 %). ТППС кори мозочка викликало протисудомні ефекти у вигляді подовження латентного періоду судом на 68,7 % ($p < 0,05$), а також зменшення їх тяжкості ($p < 0,01$) за рахунок попередження генералізованих судомних нападів у 4 із 10 щурів.

Латентний період судом, які було викликано ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) на тлі застосування акситинібу в дозі 5,0 мг/кг, в/очер протягом тижня та ТППС кори мозочка був вищим від контролю на 93,9 % ($p < 0,05$), а генералізовані судомні напади виникали у 2 із 9 щурів (22,2 %), що зумовило зниження тяжкості судом ($p < 0,001$). Латентний період ПТЗ-провокованих судом на тлі двохтижневого щодобового введення акситинібу в дозі 10,0 мг/кг та ТППС мозочка перевищував відповідний показник в контролі в 2,5 разу ($p < 0,05$), а також був вищим, ніж в групах з однією ТППС (на 47,4 %, $p < 0,05$) та введеннями акситинібу в дозі 5,0 мг/кг, протягом тижня – на 56,3 % ($p < 0,05$). Судомні генералізовані напади реєструвались у 2 із 10 щурів, а тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,001$).

Таким чином, застосування акситинібу посилює протисудомні впливи ТППС кори мозочка на моделі ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом, що виявляється у

вигляді зростання тривалості латентного періоду судом, а також зменшення їх тяжкості за рахунок попередження виникнення генералізованих судомних нападів.

Вивчення впливу сумісного застосування акситинібу та ЕП палеоцеребелуму (долька VI) дозволило визначити її як одну із можливих структур мозочка, яка є відповідальною за формування протисудомного впливу при ТППС мозочка, а також структурою, яка забезпечує посилення протисудомного впливу ТППС акситинібом.

Завданням окремої частини роботи було вивчення сумісного застосування акситинібу (5,0 та 10,0 мг/кг, перорально щодобово, протягом 10 діб) та електричного подразнення (ЕП, 100 Гц, 5 та 20 сеансів) верхівки палеоцеребелуму – структури, яка підпадає під вплив постійного струму при проведенні ТППС на кіндлінгові судоми. Встановлено, що при пероральному застосуванні акситинібу в дозі 10,0 мг/кг латентний період судом був вищим від контролю на 28,2 % ($p < 0,05$), а латентний період судом на тлі ЕП верхівки палеоцеребелуму не змінювався ($p > 0,05$). За умови введення акситинібу (5,0 мг/кг) та проведення 5 сеансів ЕП латентний період судом був на 35,0 % більшим, ніж у щурів групи контролю ($p < 0,05$), а також перевищував відповідні показники в групах із застосуванням акситинібу (5,0 мг/кг) на 24,3 % ($p < 0,05$) та ЕП (5 сеансів) на 31,3 % ($p < 0,05$).

Тяжкість кіндлінгових судом на тлі застосування акситинібу в обох досліджуваних дозах (5,0 та 10,0 мг/кг) зменшувалась порівняно до показника в групі контролю (на 26,8 % та на 41,5 % відповідно) ($p < 0,05$). У 2 із 8 щурів реєструвались генералізовані судомні напади при введенні акситинібу в дозі 10,0 мг/кг ($p < 0,01$). На тлі 20 сеансів ЕП мозочка тяжкість судом зменшувалась на 30,9 % ($p < 0,05$) порівняно до контролю. При цьому судомні напади попереджались у 5 із 8 щурів ($p < 0,02$).

Тяжкість ПТЗ-провокованих судом при сумісному застосуванні п'яти сеансів ЕП та акситинібу (5,0 мг/кг) була меншою, ніж в контролі на 38,7 % ($p < 0,05$), а при застосуванні акситинібу в дозі 10,0 мг/кг – на 51,3 % ($p < 0,05$). При цьому генералізовані клоніко-тонічні напади реєструвались у 2 із 8 щурів ($p < 0,01$) в групі із застосуванням меншої дози акситинібу та були відсутніми у щурів при використанні більшої дози препарату ($p < 0,001$).

Дослідження електрографічних характеристик ПТЗ-викликаних кіндлінгових судом засвідчило, що сумісне застосування акситинібу (10,0 мг/кг) та п'яти сеансів ЕП супроводжувалось попередженням виникнення іктальних потенціалів в утвореннях кори головного мозку, які були характерними для щурів групи контролю.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що протисудомні впливи ТППС так само, як і посилення протиепілептичного впливу ТППС акситинібом, здійснюються за участі палеоцеребелярних утворень мозочка, зокрема - долька VI.

Застосування наночастинок срібла у кіндлінгових щурів, у яких відтворювали «субмаксимальний» кіндлінг, супроводжувалось зростанням числа щурів із генералізованими клоніко-тонічними судомними нападами – до 84,6 % з 58,3 % в контролі при одночасному достовірному зростанні загальної тяжкості судом ($p < 0,05$).

На тлі застосування акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер, протягом семи діб) латентний період перших судом перевищував вдвічі такий в групі із застосуванням наночастинок срібла ($p < 0,05$). За умови застосування акситинібу в вищій дозі (10,0 мг/кг, в/очер, два тижні) генералізовані судомні напади реєструвались у 23,0 % щурів, а тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,02$). Латентний період перших судом перевищував показники в групі контролю та в групі із застосуванням наночастинок срібла відповідно на 59,2 % та в 2,46 разу ($p < 0,05$).

На тлі сумісного застосування акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер, 7 діб) та наночастинок срібла генералізовані судомні напади реєструвались у 44,4 % щурів, а їх тяжкість не відрізнялась від такої в групі контролю ($p > 0,05$). Тривалість латентного періоду судом перевищувала таку в групах контролю та застосування наночастинок на 78,9 %, та в 2,77 разу ($p < 0,05$) відповідно. На тлі тривалого застосування акситинібу (10,0 мг/кг, в /очер, два тижні) та наночастинок срібла генералізовані судомні напади реєструвались у 16,7 % щурів, а їх тяжкість була достовірно меншою порівняно до контролю ($p < 0,02$). Латентний період судом вдвічі перевищував показник в групі контролю ($p < 0,05$), більше, ніж втричі – у щурів із

введенням наночастинок ($p < 0,05$) та на 27,0 % - показник у щурів із одним застосуванням акситинібу в дозі 10,0 мг/кг, в/очер на протязі двох тижнів ($p < 0,05$).

Застосування наночастинок срібла на моделі гострих генералізованих судом, викликаних ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось виникненням генералізованих судомних нападів у 77,8 % щурів, в той час як в групі контролю подібні судоми спостерігались у 90,0 %. Відмінності показників тяжкості та латентності судом між групами були відсутні ($p > 0,05$). Також були відсутніми відмінності досліджуваних показників між групою контролю та групою щурів, яким застосовували акситиніб у дозі 10,0 мг/кг, в/очер на протязі двох тижнів, а також групою щурів, яким наночастинок вводили на тлі двохтижневого введення акситинібу в дозі 10,0 мг/кг, в/очер.

За умови ТППС мозочка кіндлінгових щурів катодом введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в /очер) викликало генералізовані судомні напади у 25,0 % щурів, а тяжкість судом була достовірно меншою ніж в контролі ($p < 0,05$). Латентний період судом достовірно зростав у порівнянні до контролю (на 87,0 %, $p < 0,05$), а також у порівнянні до щурів яким застосовували наночастинок срібла (в 2,9 разу, $p < 0,05$). У кіндлінгових щурів із уведенням наночастинок та ТППС катодом генералізовані судомні напади спостерігались у 38,5 % тварин, а тяжкість судом не відрізнялась від контролю ($p > 0,05$). Одночасно латентний період судом був достовірно вищим, ніж в контролі (на 58,5 %, $p < 0,05$), та у порівнянні до щурів із застосуванням наночастинок (в 2,45 разу, $p < 0,05$).

На тлі ТППС мозочка кіндлінгових щурів анодом введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) викликало генералізовані судомні напади у 25,0 % тварин, а тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,05$). Латентний період судом перевищував показники в контролі (на 91,8 %, $p < 0,05$), та у щурів із застосуванням наночастинок (в 2,97 разу, $p < 0,05$). Введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) за умови ТППС анодом та введення наночастинок срібла викликало генералізовані судомні напади у 30,0 % тварин за відсутності достовірних відмінностей тяжкості судом від контролю ($p > 0,05$). Латентний період судом перевищував показники в контролі (на

72,8 %, $p < 0,05$), а також у щурів із застосуванням наночастинок срібла (в 2,67 разу, $p < 0,05$).

На моделі гострих судом (введення ПТЗ в дозі 60,0 мг/кг, в/очер) ТППС мозочка катодом генералізовані судомні напади реєструвались у 62,5 % щурів за відсутності достовірних відмінностей тяжкості судом від контролю ($p > 0,05$). Одночасно латентний період судом перевищував показники в групах контролю (на 29,4 %, $p < 0,05$), та у щурів із застосуванням наночастинок (на 40,0 %, $p < 0,05$). Введення ПТЗ (60,0 мг/кг, в/очер) щурам на тлі застосування наночастинок та ТППС викликало генералізовані судомні напади у 75,0 % щурів) за відсутності відмінностей тяжкості судом від контролю ($p > 0,05$). Латентний період судом не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$), але був меншим, ніж у щурів із одним ТППС (на 20,5 %, $p < 0,05$).

На тлі застосування кетаміну, який викликає пригнічення активності кори мозочка шляхом блокування NMDA рецепторів, було вивчено особливості ТППС катодом та анодом в ранній та пізній фазах ПТЗ-індукованого кіндлінга.

Отримані результати засвідчили, що здійснення ТППС мозочка катодом тривалістю 5,0 хв та кетаміну в дозі 75,0 мг/кг, в/очер викликало достовірне подовження латентного періоду судом в ранній фазі кіндлінгу (на 26,8 %) у порівнянні до контролю ($p < 0,05$). Зазначені чинники не впливали на тяжкість судом, але на тлі введення кетаміну спостерігалось зростання числа щурів із судомами тяжкістю 1 бал до 50,0 % з 12,7 % у контролі ($p > 0,05$). Подібна тенденція збігається з відомим фактом активації абсансних проявів епілепсії, які відтворюються на ранній стадії ПТЗ-індукованого кіндлінга, під впливом кетаміну.

Здійснення ТППС мозочка анодом на стадії розвинених генералізованих судомних нападів засвідчило зростання тривалості латентного періоду судом за умови введення кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) на 25,6 % ($p < 0,05$). ТППС тривалістю 15,0 хв збільшувала латентність судом на 28,5 % ($p < 0,05$), а при сумісному застосуванні ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) – на 31,3 % ($p < 0,05$) у порівнянні до контролю. Застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) викликало зменшення числа щурів із повторними судомними нападами – до 3 із 10 щурів (10 із

12 в контролі) ($p < 0,05$). ТППС (15,0 хв) достовірно зменшувалось число щурів із повторними судомними нападами, які реєструвались у 2 із 9 щурів (22,2 %) ($p < 0,05$). На тлі сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) повторні генералізовані судомні напади були відсутні ($p < 0,05$) на тлі редукції загальної тяжкості судомних проявів в групі ($p < 0,001$).

ТППС анодом в ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу не викликала змін досліджуваних показників. Застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) викликало зростання числа щурів із проявами судом тяжкістю один бал – до 6 із 10, що перевищувало відповідний показник в контролі ($p = 0,044$). Під час сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) тяжкість судом в групі була достовірно меншою від контролю ($p < 0,03$).

Вплив анодом (15,0 хв) в пізній стадії розвитку кіндлінгу викликав зростання латентного періоду перших судом на 36,8 % у порівнянні до контролю ($p < 0,05$), а під час сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) відповідне перевищення латентності склало 32,8 % ($p < 0,05$). ТППС (15,0 хв) знижувала тяжкість судом – число щурів з повторними судомними нападами зменшувалось до 3 із 10, в той час як в контролі подібні судомні спостерігались у 9 із 11 щурів ($p = 0,051$), достовірно знижувалась загальна тяжкість судом в групі порівняно до контролю ($p < 0,02$). На тлі сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) число щурів з повторними судомними нападами (1 із 10) достовірно зменшувалось порівняно до контролю ($p < 0,01$). Одночасно зменшувалась загальна тяжкість судом в групі кіндлінгових щурів ($P < 0,001$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що пригнічення проявів ПТЗ-індукованого кіндлінгу, а саме – подовження латентного періоду судом та зниження їх тяжкості визначається незалежно від полярності електродів при ТППС тривалістю 15 хв та спостерігається на стадії розвиненого кіндлінг-синдрому. Сумісне застосування ТППС катодом (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) збільшує латентність судом як в ранній, так і в пізній стадії кіндлінгу та попереджує повторні генералізовані судомні напади в пізній стадії кіндлінгу. ТППС анодом (5,0 хв) на тлі введення кетаміну (75,0 мг/кг) подовжує латентність судом на стадії розвиненого

кіндлінгу та зменшує їх тяжкість за рахунок усунення повторних генералізованих судомних нападів.

Розвиток протисудомних впливів може здійснюватись за участі γ -рецепторів, які активує пероксисомальний проліфератор (PPAR γ). Тому завданням окремої частини дослідження було вивчення впливу ТППС мозочка на тлі застосування дигліцидилового ефіру бісфенолу А - 2,2-[(1-метилетіліден) біс (4,1-феніленеоксіметілен)] біс-оксірану (BADGE, 100,0 мг/кг, в/очер). Латентний період судом на тлі введення BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) та ТППС склав $69,4 \pm 7.1$ с, що було меншим, ніж в контролі на 11,7 % ($p > 0,05$) та менше, ніж у щурів з одним ТППС на 31,6 % ($p < 0,05$).

За умови застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) у 5 із 8 щурів реєструвались генералізовані судомні напади, а середня тяжкість судом була на 13,6 % меншою, ніж в контролі ($p > 0,05$). Після ТППС на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер.) генералізовані судомні напади реєструвались у 6 із 10 щурів, а середня тяжкість судом була меншою, ніж в контролі на 15,8 % ($p > 0,05$) та водночас достовірно перевищувала таку у щурів із одним ТППС – на 52,3 % ($p < 0,05$).

Середня тривалість іктальних епілептиформних розрядів складала у контрольних тварин (щури з псевдо - ТППС) $33,4 \pm 4,3$ с. На тлі попереднього ТППС досліджуваний показник складав $18,6 \pm 2,7$ с ($p < 0,05$), в той час як на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) зростав до $45,8 \pm 5,8$ с ($p < 0,05$). За умови ТППС на тлі введення BADGE тривалість іктальних епілептиформних розрядів зменшувалась порівняно до контролю на 20,1 % - до $26,7 \pm 4,0$ с ($p > 0,05$) і не відрізнялась від аналогічного показника в групі щурів із одним ТППС ($p > 0,05$).

Таким чином, наведені результати засвідчили можливість реалізації протисудомного впливу ТППС мозочка катодом за рахунок активації рецепторів PPAR γ .

Матеріали розділу дослідження було опубліковано в наступних виданнях:

1. Prybolovets T.V., Pervak M.P., Nenova O.N., Scobeeva V.M., Samchenko I.A., Godlevsky L.S. Proepileptogenic effects of silver nanoparticles on pentylenetetrazol – induced kindling // Інтегративна Антропологія. – 2017.- №1 (29).- С. 68-70.
2. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Peroxisomal Proliferator-Activated γ -Receptors: Participation in the anti-seizure effects of transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Neurophysiology.*- 2019.- Vol. 51, No. 1. - P.25-28 <https://doi.org/10.1007/s11062-019-09786-9>
3. Первак М.П. Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітора тирозин-кінази *Досягнення Біології та Медицини.*- 2018 №1(31).- С. 9-13.
4. Первак М.П. Особливості кіндлінгової судомної активності за умов транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка на тлі застосування кетаміну // *Досягнення Біології та Медицини.* - 2019.
5. Первак М.П., Годлевський Л.С. Особливості протисудомної дії електричних подразнень мозочка на тлі застосування акситинібу. *Ліки- Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м.Харків, 28-29 бер. 2018 р. м.Харків, 2018.- Т.2. - С.230.*
6. Chubach V.S., Pervak M.P., Nenova O.N., Prybolovetz K.O., Godlevsky L.S. Cerebellar suppression of pentylenetetrazol (PTZ) –kindled seizures is increased by tyrosine-kinase inhibition. *Neuronus 2018: abstr. Of IBRO Neuroscience Forum, April 21-22, 2018, Krakow, Poland, 2018.- P. 125.*
7. Годлевський Л.С., Первак М.П. Блокування PPAR-гама рецептора знижує протисудомну дію транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка: тези 20-го з'їзду Українського фізіол. тов.-ва з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю від дня народж. акад. Костюка П.Г., 27-30 трав. 2019 р., м.Київ, 2019, *Фізіол. журн., 2019, Т. 65, № 3 (Додаток). С.43.*
8. Первак М. П., Годлевський Л.С. Протисудомний вплив транскраніального подразнення мозочка постійним струмом зростає на тлі інгібування тирозин-кінази. *Актуальні проблеми біофізичної медицини: тези X міжнар. симп. 16-18 травня 2018 р. м.Київ, 2018. С. 52-53.*

9. Первак М.П., Приболовець К.О., Латипов К.А., Біднюк К.А. Вплив транскраніального подразнення постійним струмом мозочка та кетаміну на пентиленететразол- викликані хронічні судоми. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18– 19 квітня 2019 року : тези доп. — Одеса : ОНМедУ, 2019. — С.21.

10. Спосіб усунення епілептичної активності / М.П. Первак, Л.С. Годлевський. Патент UA 133587 U, МПК (2019.01) А61N 1/00 А61К 31/00 А61Р 25/00. № u 201811694; заяв. 28.11.2018; опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7. 4с.

РОЗДІЛ 5

ЦИКЛ НЕСПАННЯ-СПАННЯ ТА БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МОЗКУ ЗА УМОВИ ТППС МОЗОЧКА

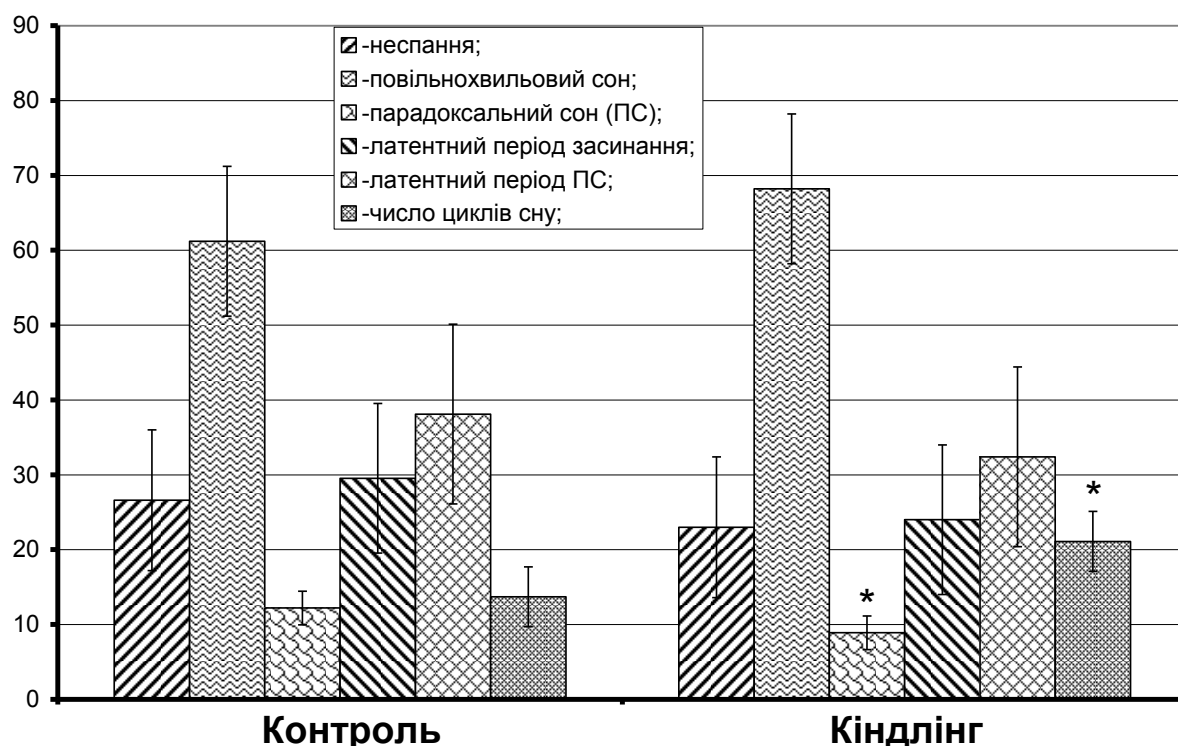
На сьогодні розуміння ролі структур мозочка в діяльності мозку не обмежується лише контролем та регуляцією рухової активності, а включає дедалі більше коло функціональних впливів, до яких також відноситься здатність регулювати циркадні ритми [308]. Зважаючи на залежність розвитку кіндлінгу від стану механізмів контролю циклу неспанння–спанння, важливим є дослідження механізмів участі структур мозочка в розвитку хронічної епілептизації мозку, а також визначення особливостей циклу за умови проведення ТППС структур мозочка у кіндлінгових щурів.

5.1. Особливості циклу спання-неспанння у щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом

Визначення показників неспанння-спанння, проведене через 24 г з моменту відтворення генералізованих клоніко-тонічних кіндлінгових судом засвідчило, що у щурів із розвиненим кіндлінг – синдромом, через 24 г з моменту останніх генералізованих судомних нападів, тривалість фази неспанння склала $55,21 \pm 7,94$ хв, що незначно (на 13,4 %) було менше, ніж в контролі ($p > 0,05$) (Рис. 5.1). Тривалість фази повільнохвильового сну ($163,56 \pm 8,30$ хв) зростала на 11,5 % ($p > 0,05$), а парадоксального сну ($21,23 \pm 2,04$ хв) зменшувалась на 27,1 % ($p < 0,05$). Латентний період засинання ($24,0 \pm 3,92$ хв) та парадоксального сну ($32,38 \pm 4,44$ хв) скорочувались на 18,7 % ($p > 0,05$) та на 14,9 % ($p > 0,05$) відповідно. Число циклів сну склало $21,13 \pm 1,71$, що на 54,1 % перевищувало показник в групі контролю ($p < 0,05$) (Рис. 5.1).

Таким чином, особливості циклу неспанння – спання у кіндлінгових щурів зводились до скорочення загальної тривалості парадоксального сну, а також до збільшення фрагментованості циклу. Слід зазначити, що загальна тривалість фази парадоксального сну зростає за умови впливу стресогенних чинників під час фази

неспанья, що дозволяє розглядати механізми парадоксального сну в якості адаптаційних та антистресорних, в тому числі і протисудомних чинників [273].



П о з н а ч к и: по вісі абсцис – групи спостереження, по вісі ординат – досліджувані показники в абсолютних числах (хвилини та число циклів). На діаграмі наведені значення середньоквадратичного відхилення досліджуваних показників.

*- $p < 0,05$ у порів'язанні до показника в групі контролю (метод ANOVA+ Newman-Keuls тест).

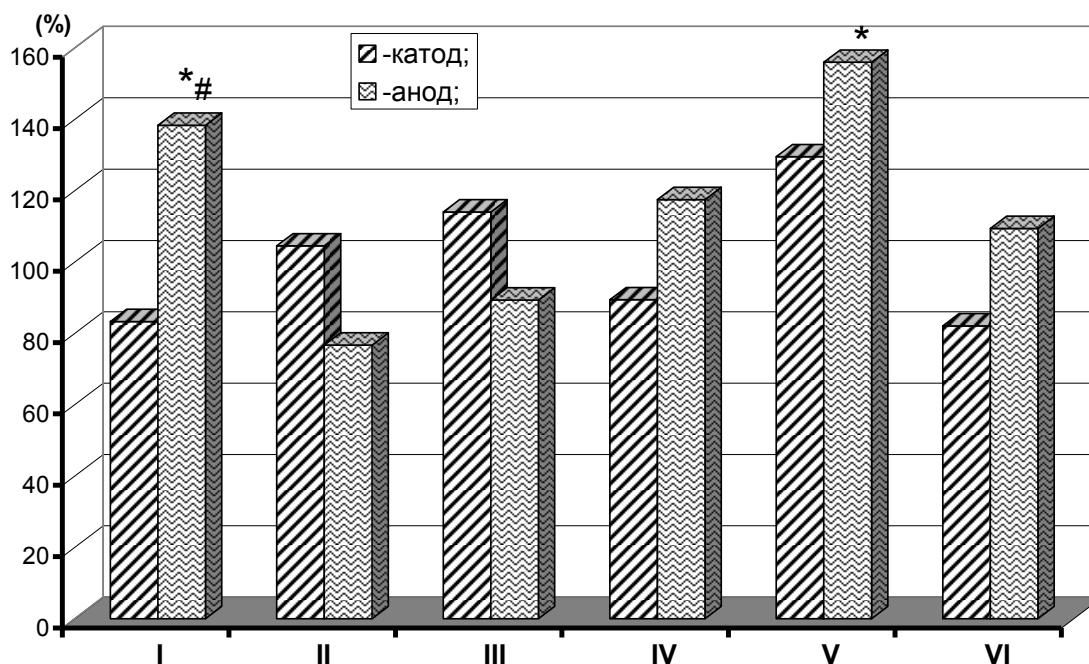
Рисунок 5.1 - Характеристики циклу неспанья – спання у щурів із розвиненим кіндлінгом.

Тому слід було очікувати протилежного характеру змін з боку показників парадоксального сну – тобто, його подовження. Однак, можливим поясненням отриманих результатів є те, що формування фази розвинуеного кіндлінгу пов'язане із глибокими порушеннями стану гальмівних антиепілептичних механізмів мозку і подібні порушення є необхідною передумовою виникнення генералізованих клоніко-тонічних судом, а також згодом – спонтанних судомних нападів.

5.2. Ефекти ТППС у інтактних щурів

5.2.1. Вплив електродами постійного струму на фронтальні відділи кори головного мозку

Здійснення ТППС кори мозку за допомогою катоду супроводжувалось незначним скороченням періоду неспанья (на 16,6 %) ($p>0,05$), зростанням загальної тривалості періоду повільнохвильового сну – на 4,5 % ($p>0,05$), а також зростанням тривалості парадоксального сну – на 13,9 % ($p>0,05$) (Рис. 5.2).



П о з н а ч к и: по вісі абсцис – I- неспанья; II- повільно хвильовий сон; III- парадоксальний сон; IV- латентний період засинання; V- латентний період парадоксального сну; VI- число циклів сну. По вісі ординат – досліджувані показники у % порівняно до таких у щурів з псевдоподразненнями, прийнятих за 100%.

*- $p<0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів; #- $p<0,05$ у порівнянні до показника в групі із ТППС за допомогою катоду (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.2 - Характеристики циклу неспанья – спання у інтактних щурів за умови ТППС фронтальних відділів кори головного мозку.

За подібних умов ТППС скорочувався латентний період засинання – на 18,7 % ($p>0,05$), а також подовжувався латентний період парадоксального сну – на 29,5 % ($p>0,05$). Число циклів сну знижувалось на 18,0 % ($p>0,05$).

На тлі ТППС кори мозку, яке здійснювали за допомогою аноду тривалість періоду неспання перевищувала відповідний показник в групі контролю на 38,3 % ($p < 0,05$) (Рис. 5.2). Одночасно скорочувалась тривалість як фази повільнохвильового сну (на 14,7 %) ($p > 0,05$), так і фази парадоксального сну – на 10,7 % ($p > 0,05$). Латентний період засинання зростав на 17,5 % ($p > 0,05$), в той час як латентний період парадоксального сну збільшувався на 55,9 % ($p < 0,05$). Також реєструвалось незначне зростання числа циклів сну-неспання (на 9,4 %) ($p > 0,05$).

Порівняння досліджуваних показників в групах із застосуванням катоду та аноду визначило достовірне зростання тривалості періоду неспання – на 65,9 % ($p < 0,05$) та скорочення тривалості періоду повільнохвильового сну на 18,2 % ($p < 0,05$) у щурів із ТППС кори за допомогою аноду.

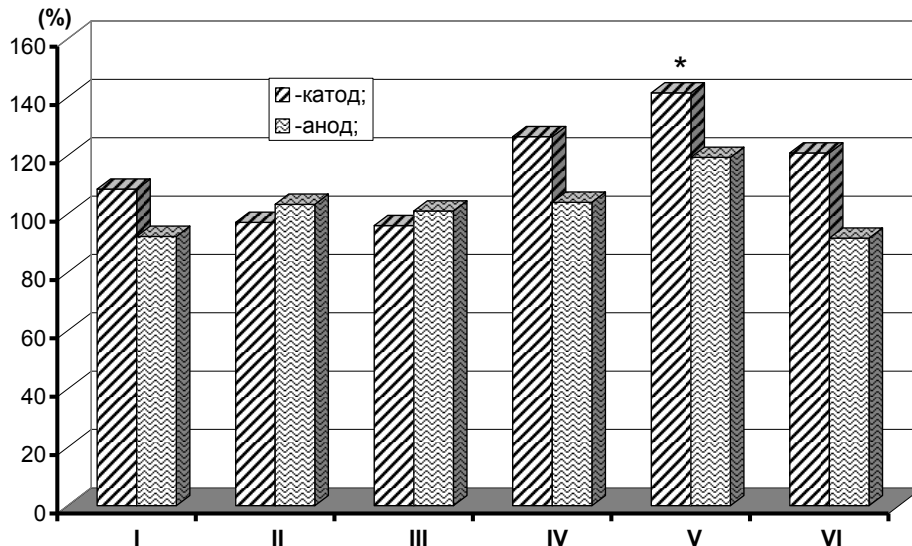
5.2.2. Вплив електродами постійного струму на мозочок

Проведення ТППС мозочка за допомогою катоду супроводжувалось незначним зростанням тривалості фази неспання (на 8,4 %) ($p > 0,05$) при одночасному скороченні тривалості фаз ПХС (на 2,9 %, $p > 0,05$) та парадоксального сну (на 4,0 %, $p > 0,05$) (Рис. 5.3). Також спостерігалось зростання латентностей засинання – на 26,5 % ($p > 0,05$) та парадоксального сну – на 41,5 % ($p < 0,05$). Число циклів сну збільшувалось на 9,4 % у порівнянні до контролю ($p > 0,05$).

Здійснення ТППС за допомогою аноду викликало незначне (на 7,7 %, $p > 0,05$) скорочення тривалості фази неспання, зростання тривалості фази ПХС (на 3,3 %, $p > 0,05$), в той час як тривалість парадоксального сну практично не змінювалась ($p > 0,05$). Латентний період засинання збільшувався порівняно до контролю на 4,0 %, ($p > 0,05$), а парадоксального сну – на 19,4 % ($p > 0,05$). Число циклів сну зменшувалось порівняно до контролю на 8,3 % ($p > 0,05$) (Рис. 5.3).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що вплив анодом постійного струму на фронтальні відділи кори мозку інтактних щурів супроводжується зростанням фази неспання – на 38,3 % та латентного періоду парадоксального сну – на 55,9 % порівняно до показників у псевдостимульованих інтактних щурів. За

умови ТППС мозочка катодом постійного струму зростає на 41,5 % тривалість латентного періоду парадоксального сну. Також у щурів із ТППС кори за допомогою аноду спостерігається достовірно у порівнянні до впливу катодом зростання фази неспання – на 65,9 % ($p < 0,05$) та скорочення тривалості періоду повільнохвильового сну на 18,2 % ($p < 0,05$).



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 5.2.

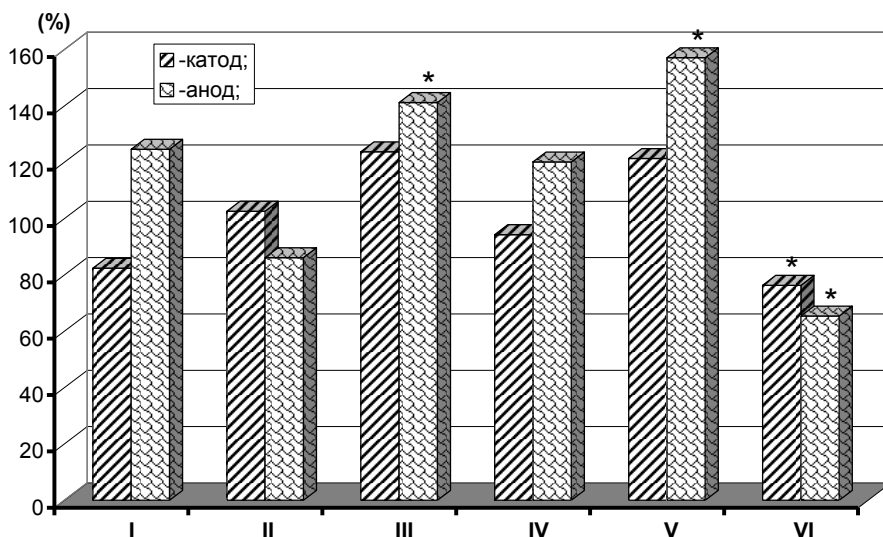
*- $p < 0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.3 - Характеристики циклу неспання – сну у інтактних щурів за умови ТППС мозочка.

5.3. Ефекти ТППС у кіндлінгових щурів

5.3.1. Вплив електродами постійного струму на фронтальні відділи кори головного мозку

За умови здійснення ТППС катодом тривалість фази неспання кіндлінгових щурів скорочувалась на 17,6 % ($p > 0,05$) (Рис. 5.4). Одночасно реєструвалось зростання тривалості фази повільнохвильового сну (на 2,6 %, $p > 0,05$). Тривалість фази парадоксального сну, не дивлячись на значне зростання (23,7 %), не мала достовірних відмінностей у порівнянні до відповідного показника в контролі ($p > 0,05$). Латентний період засинання зменшувався порівняно до контролю на 5,7 % ($p > 0,05$), в той час як латентний період парадоксального сну збільшувався на 21,7 % ($p > 0,05$). Число циклів сну зменшувалось на 23,7 % ($p < 0,05$).



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 5.2.

*- $p < 0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.4 - Характеристики циклу неспання – спання у щурів із розвиненим кіндлінгом за умови ТППС фронтальних відділів кори головного мозку.

ТППС, яке здійснювали за допомогою аноду викликало зростання тривалості фази неспання – на 24,6 % ($p > 0,05$) на тлі одночасного скорочення тривалості фази повільнохвильового сну – на 13,9 % ($p > 0,05$) та значному (на 41,2 %, $p < 0,05$) подовженні тривалості фази парадоксального сну (Рис. 5.4). Латентний період засинання збільшувався на 20,1 % ($p > 0,05$), а також значно (на 57,1 %, $p < 0,05$) зростав латентний період парадоксального сну. Число циклів сну зменшувалось на 34,5 % ($p < 0,05$).

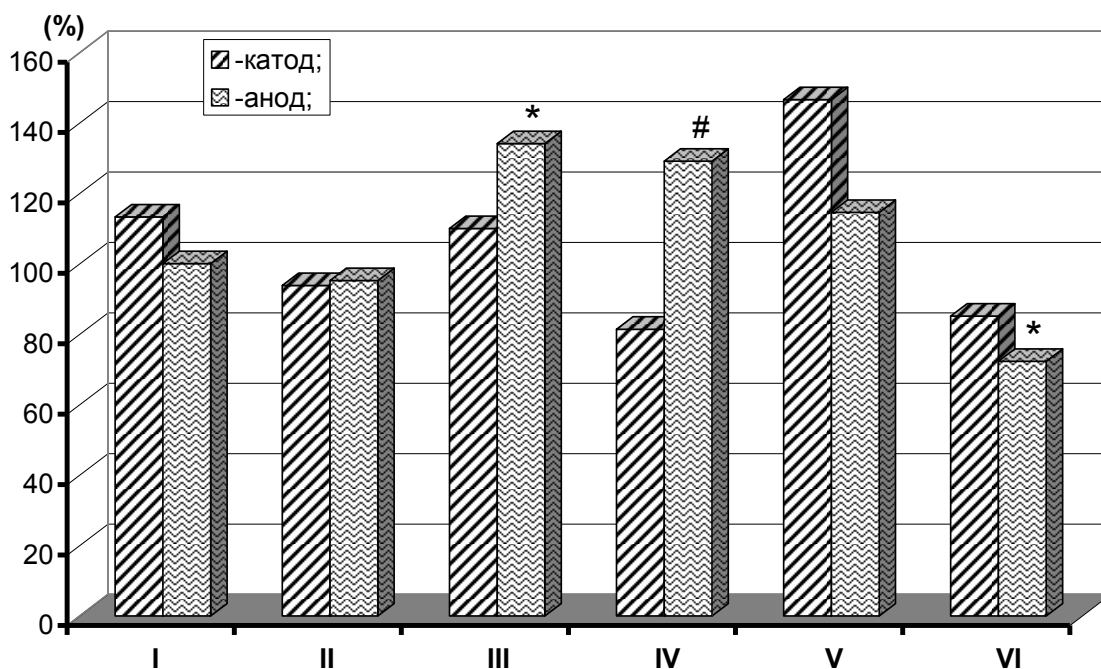
Порівняння динаміки досліджуваних показників в групах щурів з впливом катоду та аноду визначило наявність тенденцій до зростання тривалості фази неспання в 1,51 разу ($p = 0,093$), скорочення тривалості фази повільнохвильового сну на 16,1 % ($p = 0,062$), а також зростання тривалості латентного періоду парадоксального сну (на 29,5 %, $p = 0,08$) в групі щурів із застосуванням аноду.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС кори мозку кіндлінгових щурів за допомогою катоду супроводжується зменшенням числа циклів сну на 23,7 % ($p < 0,05$), в той час як ТППС за допомогою аноду викликало зростання латентного періоду парадоксального сну на 57,1 % ($p < 0,05$), його тривалості на 41,2 % ($p < 0,05$) на тлі редукції числа циклів сну на 34,5 % ($p < 0,05$).

5.3.2. Вплив електродами постійного струму на мозочок

Застосування ТППС мозочка за допомогою катоду викликало незначне (на 13,4 %, $p>0,05$) подовження тривалості фази неспання, скорочення фази ПХС (на 6,1 %, $p>0,05$) та збільшення тривалості фази парадоксального сну на 10,1 % ($p>0,05$) (Рис. 5.5). Одночасно скорочувався латентний період засинання – на 18,5 % ($p>0,05$) та зростав латентний період парадоксального сну (на 46,7 %, $p<0,05$). Зменшення числа циклів сну склало 14,8 % ($p>0,05$).

Вплив ТППС, який здійснювали за допомогою аноду, практично не змінював загальну тривалість фази неспання, зменшував тривалість фази повільнохвильового сну на 4,7 % ($p>0,05$) та викликав зростання тривалості фази парадоксального сну на 34,2 % ($p<0,05$). Одночасно спостерігалось зростання латентного періоду засинання (на 29,2 %, $p>0,05$), а також латентного періоду парадоксального сну – на 14,7 % ($p>0,05$). Число циклів сну зменшувалось порівняно до псевдостимульованих кіндлінгових щурів на 27,6 % ($p<0,05$) (Рис. 5.5).



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 5.2.

*- $p<0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів; #- $p<0,05$ у порівнянні до показника в групі із ТППС за допомогою катоду (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.5 - Характеристики циклу неспання – сну у щурів із розвиненим кіндлінгом за умови ТППС мозочка.

Порівняння динаміки досліджуваних показників в групах щурів з впливом катоду та аноду визначило наявність достовірних відмінностей у відношенні до латентного періоду засинання, який за умови застосування аноду був вищим, ніж при застосуванні катоду на 58,4 % ($p < 0,05$).

Таким чином, вплив ТППС катодом на мозочок у кіндлінгових щурів супроводжувався достовірним зростанням латентного періоду парадоксального сну - на 46,7 % ($p < 0,05$) порівняно до псевдостимульованих кіндлінгових щурів, в той час як вплив анодом супроводжувався збільшенням тривалості фази парадоксального сну на 34,2 % ($p < 0,05$), а також зменшенням числа циклів сну на 27,6 % ($p < 0,05$). Вплив анодом також достовірно - на 58,4 % ($p < 0,05$) збільшував латентний період засинання у порівнянні до впливу катодом.

5.4. Дослідження спектральної потужності ЕЕГ (фронтальні та потиличні відділи кори головного мозку)

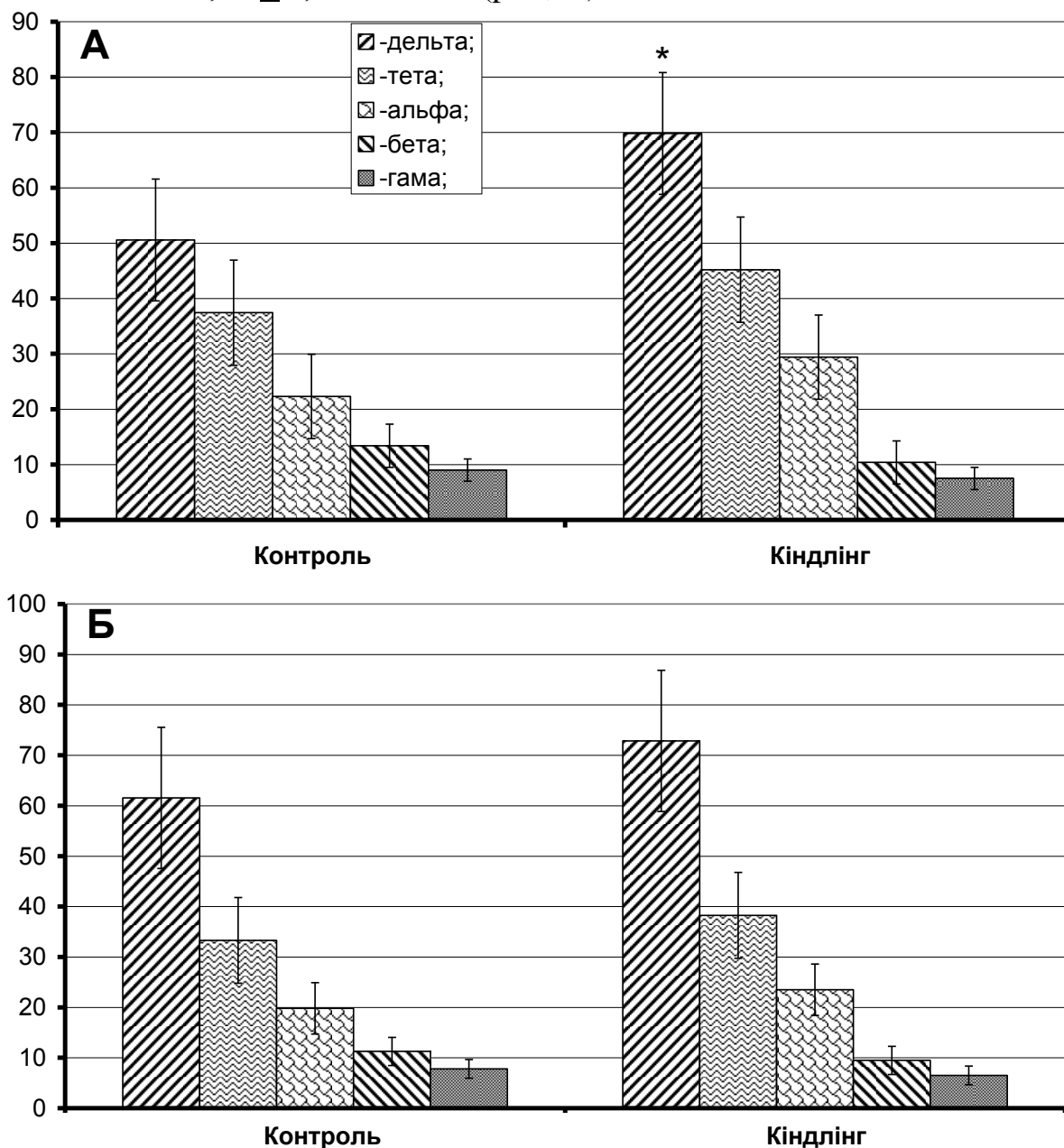
Вивчення характеристик електрокортикограми (ЕКоГ) дозволяє визначитися з патогенетичним значенням окремих структур – пейсмеркерів відповідних ритмів і визначити їх роль в реалізації механізмів хронічної епілептизації мозку [175]. Тому є суттєво важливим дослідження спектральної потужності окремих ритмів ЕКоГ у кіндлінгових щурів та їх особливостей на тлі реалізації протисудомних впливів ТППС структур мозку, що склало завдання окремої частини досліджень.

5.4.1. Особливості біоелектричної активності мозку у кіндлінгових щурів

Реєстрацію ЕКоГ у щурів із розвиненим кіндлінг-синдромом проводили в період пасивного неспання щурів, що є адекватним для вивчення циклу неспання-спання [302].

У щурів із сформованим кіндлінгом потужність коливань дельта – діапазону у фронтальних відділах кори головного мозку склала $69,8 \pm 4,36$ мкВ²/Гц, що на 38,1 % перевищувало відповідний показник у щурів групи контролю ($p < 0,05$) (Рис. 5.6). Аналогічний показник в потиличних відділах кори мозку складав $72,85 \pm 4,39$ мкВ²/Гц, що на 18,3 % було вище від контролю ($p > 0,05$). Також необхідно зазначити

зростання потужності коливань в спектрі тета- та альфа- діапазонів – у фронтальній корі на 20,6 % та на 31,8 % - до $45,19 \pm 3,50$ мкВ²/Гц та $29,4 \pm 2,62$ мкВ²/Гц відповідно ($p > 0,05$) та у потиличній корі – на 14,9 % та 18,7 % - до $38,25 \pm 2,46$ мкВ²/Гц та $23,51 \pm 1,79$ мкВ²/Гц ($p > 0,05$).



П о з н а ч к и: фрагмент А та Б – фронтальні та потиличні відділи кори головного мозку відповідно. Наведені середньоквадратичні відхилення усереднених показників. По вісі ординат – групи дослідження, по вісі абсцис – досліджуваний показник в мкВ²/Гц.

*- $p < 0,05$ у порівнянні до відповідного показника в групі контролю (псевдостимульовані щури).

Рисунок 5.6 - Щільність спектральної потужності ЕКоГ у щурів із розвиненим кіндлінгом.

Одночасно потужність коливань бета та гама діапазонів у фронтальній корі зменшувалась на 22,5 % та на 16,7 % - до $10,38 \pm 1,12$ мкВ²/Гц та $7,49 \pm 0,94$ мкВ²/Гц ($p > 0,05$), а в потиличній корі – на 15,7 % та на 16,4 % - до $9,48 \pm 1,00$ мкВ²/Гц та $6,51 \pm 0,67$ мкВ²/Гц ($p > 0,05$) відповідно (Рис. 5.6).

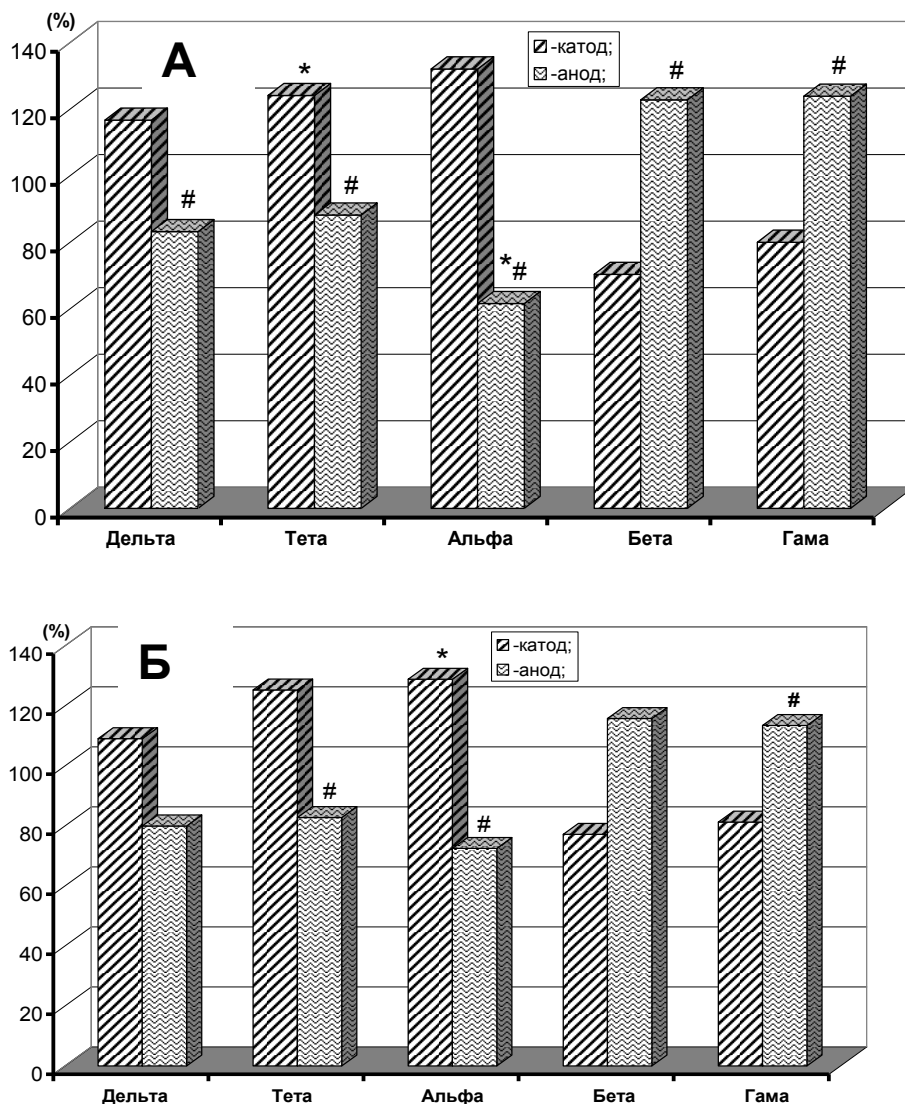
Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умови розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінга в період пасивного неспання щурів спостерігається достовірне зростання потужності дельта- коливань у фронтальній корі – на 38,1 % порівняно до контролю ($p < 0,05$). Одночасно спостерігались виразні тенденції щодо зростання потужності тета- та альфа- діапазонів з одночасним зменшенням потужності коливань бета- та гама- діапазонів. Вказані менш виразні тенденції спектральних змін ЕКоГ спостерігались також в потиличних відділах кори головного мозку.

5.5. Вплив електродами постійного струму у інтактних щурів

5.5.1.ТППС фронтальних відділів кори мозку

Вплив катодом постійного струму супроводжувався достовірним зростанням потужності коливань тета-діапазону у фронтальних відділах кори мозку (на 24,1 %) ($p < 0,05$), а також зростанням потужності коливань альфа-діапазону в потиличних відділах кори (на 28,9 %) порівняно до відповідних показників у псевдостимульованих інтактних щурів ($p < 0,05$) (Рис. 5.7). Слід зазначити наявність тенденції до зростання потужності коливань дельта- та тета – діапазонів – у фронтальній корі на 16,7 % ($p > 0,05$) та на 24,1 % ($p > 0,05$), в той час як в потиличних відділах кори мозку відповідне зростання склало 9,1 % ($p > 0,05$) та 25,3 % ($p > 0,05$). Потужність коливань бета- та гама діапазонів, навпаки, зменшувалась у фронтальній корі на 29,7 % ($p > 0,05$) та на 20,0 % ($p > 0,05$), а в потиличних відділах кори – на 22,8 % ($p > 0,05$) та на 18,8 % ($p > 0,05$).

Вплив анодом постійного струму супроводжувався зменшенням потужності коливань дельта – діапазону – як у фронтальних, так і потиличних відділах кори мозку – відповідно на 16,8 % ($p > 0,05$) та на 20,0 % ($p > 0,05$) (Рис. 5.7).



П о з н а ч к и: по вісі абсцис – частотні діапазони ЕКоГ; по вісі ординат – досліджувані показники у % порівняно до таких у щурів з псевдоподразненнями, прийнятих за 100%.

*- $p < 0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів; #- $p < 0,05$ у порівнянні до показника в групі із ТППС за допомогою катоду (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.7 - Показники спектральної потужності ЕКоГ у фронтальних (А) та у потиличних (Б) відділах кори головного мозку інтактних щурів за умов ТППС кори головного мозку.

Відповідне зниження потужності коливань тета-діапазону склало 11,8 % та 17,2 % ($p > 0,05$) та альфа-діапазону – на 39,6 % ($p < 0,05$) та на 27,5 % ($p > 0,05$). Під час впливу анодом також реєструвалось зростання потужності коливань бета-діапазону – в фронтальних відділах кори на 22,8 % ($p > 0,05$), в потиличних – на

15,8 % ($p > 0,05$). Зростання потужності коливань гама-діапазону склало відповідно 23,9 % ($p > 0,05$) та 13,5 % ($p > 0,05$) (Рис. 5.7).

Слід підкреслити, що порівняння досліджуваних показників в групах із застосуванням катода та анода виявила наявність достовірних відмінностей. Так, зокрема, потужність коливань дельта-діапазону у фронтальних відділах кори за умови подразнення анодом була меншою від показника в групі із подразненням катодом на 28,7 % ($p < 0,05$), в той час як в потиличній корі подібні відмінності склали 26,7 % ($p = 0,056$). Зменшення потужності коливань тета-діапазону склало 29,0 % ($p = 0,042$) та 34,0 % ($p < 0,05$). Найбільшою мірою відмінності стосувалися зниження потужності коливань альфа-діапазону, які у фронтальних та потиличних відділах кори на тлі подразнення анодом були вдвічі меншими порівняно до групи щурів із подразненням катодом ($p < 0,05$). На відміну від показників потужності низькочастотних коливань достовірно зростала потужність коливань бета-діапазону у фронтальній корі – в 1,74 разу ($p < 0,05$), в той час як в потиличній відмінності не були достовірними, хоча склали 35,0 % ($p > 0,05$). Одночасно потужність коливань гама-діапазону за умови впливу анодом перевищувала таку у щурів із подразненням катодом в 1,54 та в 1,4 разу ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умов ТППС фронтальних відділів кори головного мозку інтактних щурів за допомогою катода спостерігалось зростання потужності коливань низькочастотного спектру при зниженні потужності високочастотних коливань (бета- та гама), в той час як подразнення за допомогою аноду супроводжувалось протилежною за характером динамікою досліджуваних показників. Статистичні відмінності показників за умов застосування катода та анода підкреслюють протилежний характер механізмів впливу електродами на характеристики ЕКоГ.

5.5.2.ТППС мозочка

Застосування ТППС мозочка за допомогою катода призводило до зростання потужності коливань дельта-діапазону порівняно до хибностимульованих інтактних

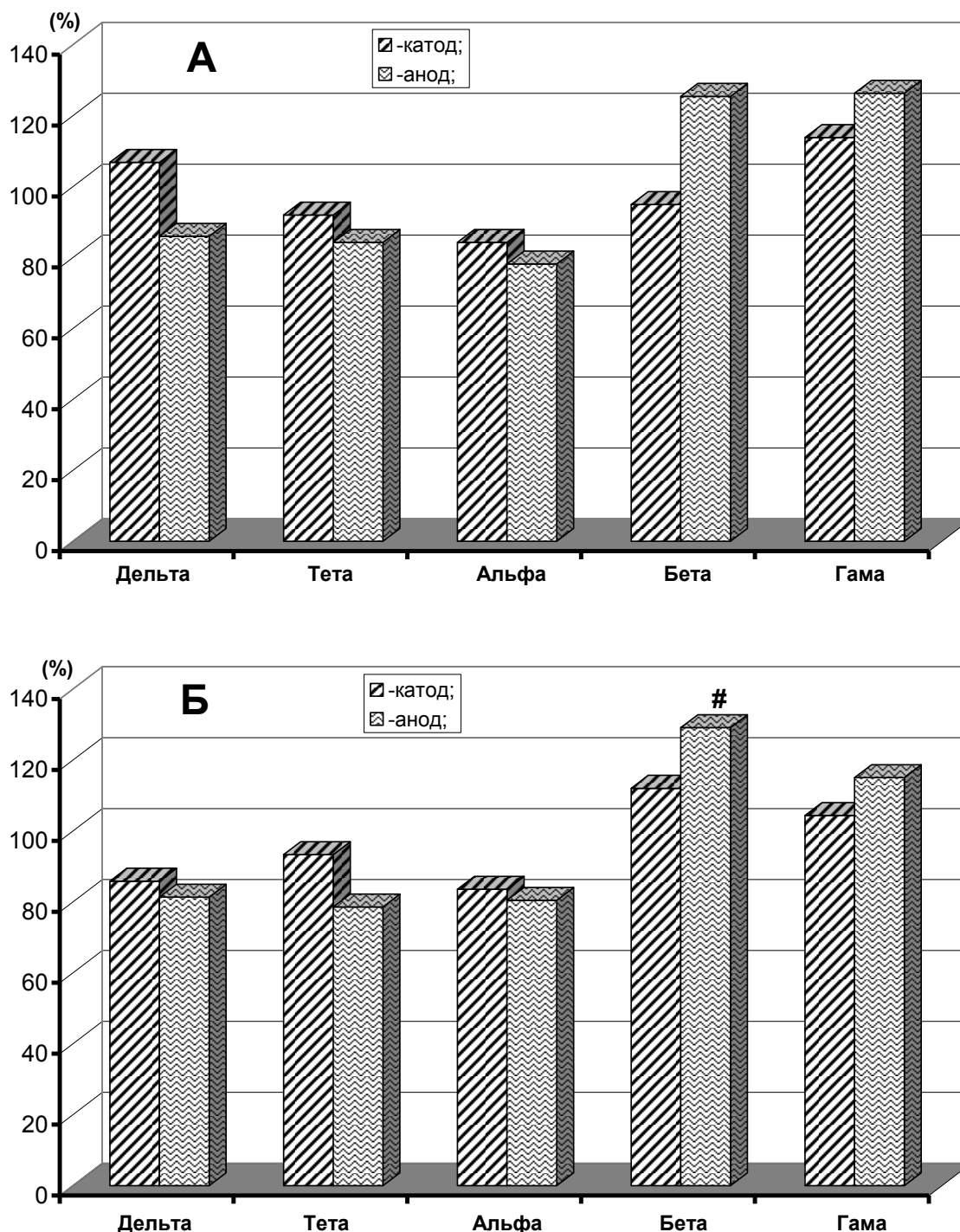
щурів – у фронтальних відділах кори мозку на 6,9 % ($p>0,05$), в потиличних – на 7,1 % ($p>0,05$) (Рис. 5.8). Також спостерігалось незначне зменшення потужності коливань тета-діапазону в зазначених структурах мозку – на 8,0 % та на 6,6 % ($p>0,05$) відповідно, а зменшення потужності коливань альфа-діапазону склало 15,7 % та 16,4 % ($p>0,05$). За умови застосування катода потужність коливань бета-діапазону у фронтальних відділах кори мозку зменшувалась на 5,0 % ($p>0,05$), а в потиличних відділах – збільшувалась на 12,1 % ($p>0,05$). Потужність коливань гама-діапазону зростала на 13,9 % ($p>0,05$) та на 4,4 % відповідно ($p>0,05$).

При здійсненні ТППС мозочка за допомогою аноду спостерігалось зменшення потужності коливань дельта-діапазону на 14,0 % ($p>0,05$) у фронтальних відділах кори мозку та на 18,6 % у потиличних відділах ($p>0,05$). Відповідно потужність коливань тета-діапазону зменшувалась на 15,7 % ($p>0,05$) та на 21,4 % ($p>0,05$). Зниження потужності коливань альфа-діапазону склало 21,8 % ($p>0,05$) та 19,5 % ($p>0,05$). Наразі коливання більш високої частоти демонстрували протилежну тенденцію до зростання потужності. Так, потужність коливань бета-діапазону у фронтальній та потиличній корі головного мозку зростала на 25,5 % ($p>0,05$) та на 29,2 % ($p<0,05$), в той час як зростання потужності коливань гама-діапазону склало 26,4 % ($p>0,05$) та 15,1 % ($p>0,05$).

Таким чином, за умови застосування ТППС мозочка у інтактних щурів спостерігали тенденції до зростання потужності коливань дельта-діапазону з одночасним зниженням потужності коливань тета- та альфа- частот при впливах катодом.

Крім того, за умов застосування катода реєструвалась тенденція до зростання потужності коливань бета-діапазону в потиличній корі та гама-діапазону як у фронтальних, так і в потиличних відділах кори головного мозку. При подразненнях, які здійснювали за допомогою аноду реєструвалась виразна тенденція до зменшення потужності низькочастотних коливань – дельта-, тета-, а також альфа-діапазонів з одночасним зростанням потужності коливань бета- та гама-діапазонів в досліджуваних ділянках кори головного мозку. На відміну від ТППС кори мозку, не

реєструвались достовірних відмінностей досліджуваних показників між групами із застосуванням катода та анода.



П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 5.7.

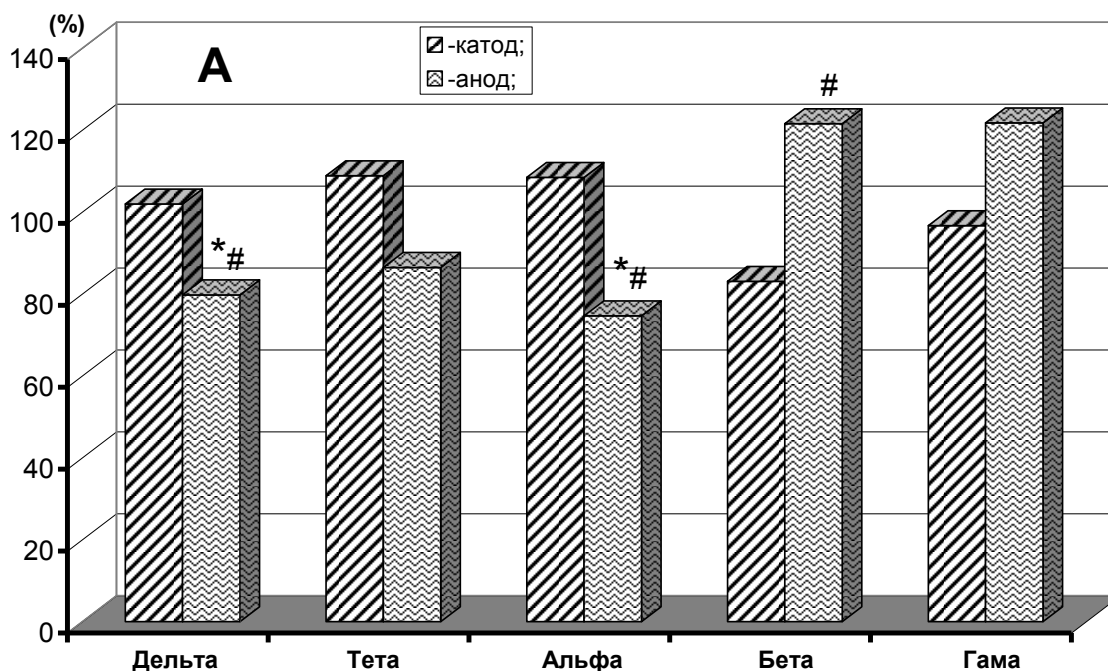
#- $p < 0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів; (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

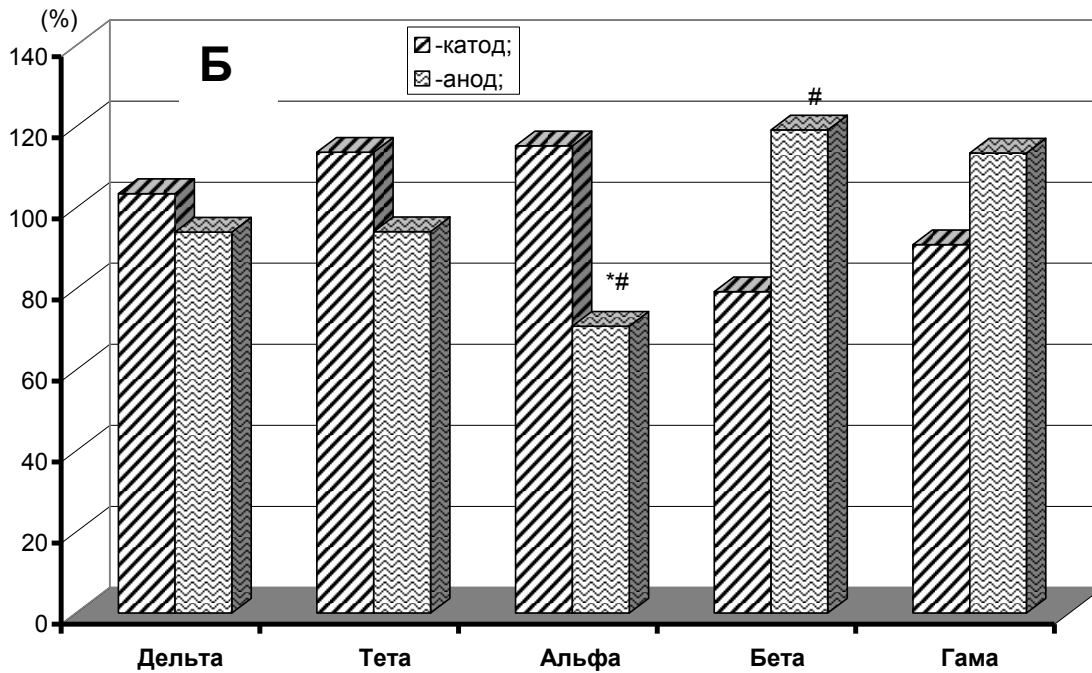
Рисунок 5.8 - Показники спектральної потужності ЕКоГ у фронтальних (А) та у потиличних (Б) відділах кори головного мозку інтактних щурів за умов ТПС мозочка.

5.6. Вплив електродами постійного струму у кіндлінгових щурів

5.6.1. ТПСС фронтальних відділів кори мозку

Під впливом подразнення за допомогою катоду у кіндлінгових щурів спостерігалось незначне зростання потужності коливань дельта діапазону – у фронтальній корі на 2,0 %, в потиличній – на 3,5 % ($p>0,05$) (Рис. 5.9). Відповідне зростання потужності коливань тета-діапазону склало 9,0 % ($p>0,05$) та 13,7 % ($p>0,05$), а потужності коливань альфа-діапазону – на 8,5 % та на 15,3 % ($p>0,05$). Одночасно спостерігалось зменшення потужності коливань бета-діапазону – у фронтальній корі на 16,9 % ($p>0,05$), та в потиличній корі на 20,7 % ($p>0,05$). За умов подразнення катодом також зменшувалась потужність коливань гама-діапазону – на 3,4 % ($p>0,05$) та на 9,1 % ($p>0,05$). За умов подразнення кори мозку анодом реєструвалось зниження потужності коливань дельта-діапазону у фронтальній корі на 20,2 % ($p<0,05$), в той час як зменшення в потиличній корі склало 6,0 % ($p>0,05$). Зменшення потужності тета-активності склало відповідно 13,5 % ($p>0,05$) та 4,0 % ($p>0,05$). Більш виразною була редукція потужності коливань альфа-діапазону, яка складала у фронтальній корі 25,3 % ($p<0,05$), а в потиличній корі – 29,3 % ($p<0,05$) (Рис. 5.9). Водночас потужність коливань бета-діапазону зростала у фронтальній корі на 21,6 % ($p>0,05$), а в потиличній корі – на 19,2 % ($p>0,05$).





П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 5.7.

*- $p < 0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів; #- $p < 0,05$ у порівнянні до показника в групі із ТППС за допомогою катоду (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.9 - Показники спектральної потужності ЕКоГ у фронтальних (А) та у потиличних (Б) відділах кори головного мозку кіндлінгових щурів за умов ТППС кори головного мозку.

Зростання потужності коливань гама-діапазону склало відповідно 21,8 % ($p > 0,05$) та 13,5 % ($p > 0,05$).

Порівняння показників потужності окремих діапазонів в групах із застосуванням аноду та катоду визначило достовірні відмінності – зниження потужності діапазону альфа-коливань у фронтальній (на 31,1 %) та в потиличній корі (на 38,6 %) у порівнянні до впливу катодом ($p < 0,05$), а також зростання потужності на 46,2 % та на 50,3 % ($p < 0,05$) відповідно.

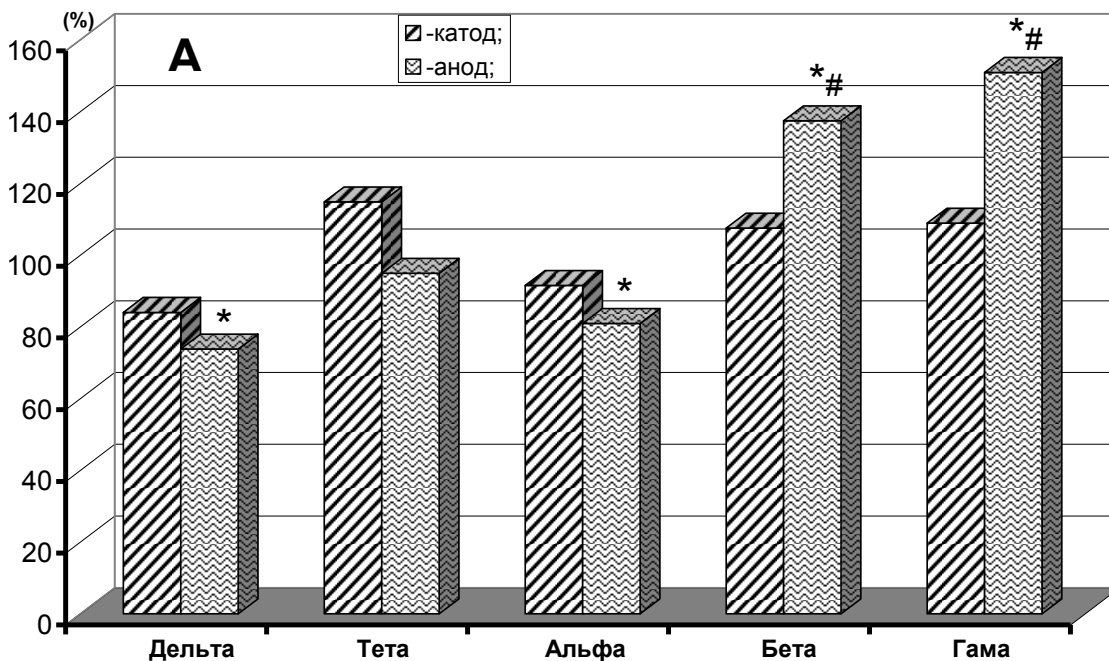
Таким чином, ТППС анодом фронтальних відділів кори головного мозку у щурів із розвиненим кіндлінгом забезпечувало зниження потужності коливань дельта-діапазону у фронтальній корі на 20,2 % ($p < 0,05$), а також потужності коливань альфа-діапазону, яка складала у фронтальній корі 25,3 % ($p < 0,05$), а в потиличній корі – 29,3 % ($p < 0,05$). Вплив анодом забезпечував тенденцію до

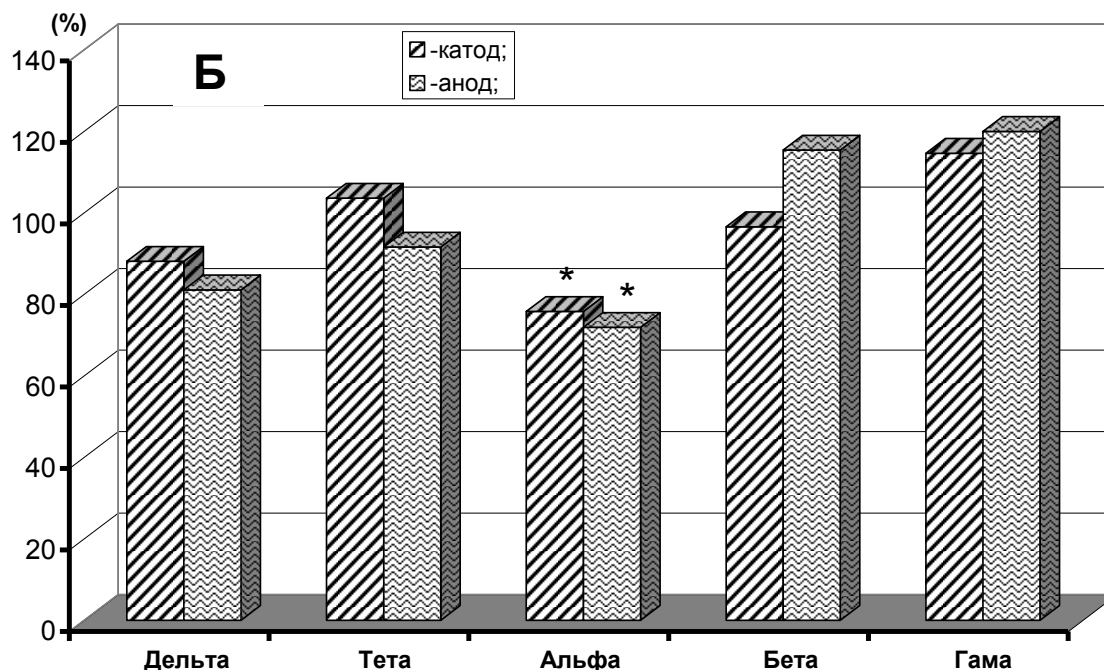
посилення потужності високочастотних коливань на тлі редукції коливань низькочастотного спектру, в той час як ТППС фронтальної кори за допомогою катоду викликало протилежні за знаком зміни досліджуваних показників.

5.6.2.ТППС мозочка

ТППС за допомогою катоду супроводжувався зниженням потужності коливань дельта-діапазону у фронтальних відділах кори на 15,4 % ($p>0,05$), а також в потиличних відділах – на 11,9 % ($p>0,05$). Потужність коливань тета-діапазону зменшувалась у фронтальній корі на 5,0 % ($p>0,05$) та зростала в потиличній корі на 3,6 % ($p>0,05$). Потужність коливань альфа-діапазону суттєво знижувалась у фронтальній корі – на 17,2 % ($p>0,05$) та на 24,2 % ($p<0,05$) в потиличній корі. Потужність коливань бета-діапазону у фронтальній корі зростала на 7,5 % ($p>0,05$) та практично не змінювалась в потиличній корі. Потужність коливань гама-діапазону несуттєво збільшувалась – на 8,9 % ($p>0,05$) та на 14,6 % ($p>0,05$) відповідно у зазначених відділах кори головного мозку.

Здійснення ТППС мозочка за допомогою анода викликало зниження потужності коливань дельта-діапазону на 26,2 % ($p<0,05$) у фронтальних відділах кори та на 18,9 % ($p>0,05$) – в потиличній корі.





П о з н а ч к и: ті ж самі, що на Рис. 5.7.

*- $p < 0,05$ у порівнянні до показника у псевдостимульованих щурів; #- $p < 0,05$ у порівнянні до показника в групі із ТППС за допомогою катоду (метод ANOVA+Newman-Keuls тест).

Рисунок 5.10 - Показники спектральної потужності ЕКоГ у фронтальних (А) та потиличних (Б) відділах кори головного мозку кіндлінгових щурів за умов ТППС мозочка.

Потужність коливань тета-діапазону зменшувалась відповідно на 21,4 % ($p > 0,05$) та на 20,3 % ($p > 0,05$). Зниження потужності коливань альфа-діапазону склало 38,6 % ($p < 0,05$) та 28,1 % ($p < 0,05$). Значно – на 37,4 % зростала потужність коливань бета-діапазону у фронтальних відділах кори ($p < 0,05$), в той час як в потиличних зростання відбувалось на 15,4 % ($p > 0,05$). Також більш високим порівняно до хибностимульованих кіндлінгових щурів збільшувалась потужність коливань гама-діапазону у фронтальних відділах кори мозку – в 1,51 разу ($p < 0,05$). Збільшення потужності коливань гама-діапазону в потиличних відділах кори склало 20,0 % ($p > 0,05$).

Порівняння показників потужності окремих частотних діапазонів в групах із подразненням мозочка катодом та анодом визначило наявність достовірних відмінностей для високочастотних ритмів. Так, під впливом анода потужність

коливань гама-діапазону в фронтальних відділах кори мозку перевищувала таку у щурів із застосуванням катоду на 38,5 % ($p < 0,05$).

Висновки розділу

Проведені дослідження засвідчили, що у щурів із розвиненим кіндлінг – синдромом, через 24 г з моменту останніх генералізованих судомних нападів, тривалість фази неспанння склала $55,21 \pm 7,94$ хв, що незначно (на 13,4 %) було менше, ніж в контролі ($p > 0,05$). Тривалість фази повільнохвильового сну ($163,56 \pm 8,30$ хв) зростала на 11,5 % ($p > 0,05$), а парадоксального сну ($21,23 \pm 2,04$ хв) зменшувалась на 27,1 % ($p < 0,05$). Латентний період засинання ($24,0 \pm 3,92$ хв) та парадоксального сну ($32,38 \pm 4,44$ хв) скорочувались на 18,7 % ($p > 0,05$) та на 14,9 % ($p > 0,05$) відповідно. Число циклів сну склало $21,13 \pm 1,71$, що на 54,1 % перевищувало показник в групі контролю ($p < 0,05$).

За умови здійснення ТППС фронтальних відділів кори головного мозку катодом тривалість фази неспанння кіндлінгових щурів скорочувалась на 17,6 % ($p > 0,05$). Одночасно реєструвалось зростання тривалості фази повільнохвильового сну (на 2,6 %, $p > 0,05$). Тривалість фази парадоксального сну, не дивлячись на значне зростання (23,7 %), не мала достовірних відмінностей у порівнянні до відповідного показника в контролі ($p > 0,05$). Латентний період засинання зменшувався порівняно до контролю на 5,7 % ($p > 0,05$), в той час як латентний період парадоксального сну збільшувався на 21,7 % ($p > 0,05$). Число циклів сну зменшувалось на 23,7 % ($p < 0,05$). ТППС, яке здійснювали за допомогою аноду викликало зростання тривалості фази неспанння – на 24,6 % ($p > 0,05$) на тлі одночасного скорочення тривалості фази повільнохвильового сну – на 13,9 % ($p > 0,05$) та значному (на 41,2 %, $p < 0,05$) подовженні тривалості фази парадоксального сну. Латентний період засинання збільшувався на 20,1 % ($p > 0,05$), а також значно (на 57,1 %, $p < 0,05$) зростав латентний період парадоксального сну. Число циклів сну зменшувалось на 34,5 % ($p < 0,05$).

Порівняння динаміки досліджуваних показників в групах щурів з впливом катода та аноду визначило наявність тенденцій до зростання тривалості фази неспання в 1,51 разу ($p=0,093$), скорочення тривалості фази повільнохвильового сну на 16,1 % ($p=0,062$), а також зростання тривалості латентності парадоксального сну (на 29,5 %, $p=0,08$) в групі щурів із застосуванням аноду.

Застосування ТППС мозочка за допомогою катода викликало незначне (на 13,4 %, $p>0,05$) подовження тривалості фази неспання, скорочення фази повільнохвильового сну (на 6,1 %, $p>0,05$) та збільшення тривалості фази парадоксального сну на 10,1 % ($p>0,05$). Одночасно скорочувався латентний період засинання – на 18,5 % ($p>0,05$) та зростав латентний період парадоксального сну (на 46,7 %, $p<0,05$). Зменшення числа циклів сну склало 14,8 % ($p>0,05$). Вплив ТППС, який здійснювали за допомогою анода, практично не змінював загальну тривалість фази неспання, зменшував тривалість фази повільнохвильового сну на 4,7 % ($p>0,05$) та викликав зростання тривалості фази парадоксального сну на 34,2 % ($p<0,05$). Одночасно спостерігалось зростання латентного періоду засинання (на 29,2 %, $p>0,05$), а також латентного періоду парадоксального сну – на 14,7 % ($p>0,05$). Число циклів сну зменшувалось порівняно до псевдостимульованих кіндлінгових щурів на 27,6 % ($p<0,05$).

Порівняння динаміки досліджуваних показників в групах щурів з впливом катода та анода визначив наявність достовірних відмінностей у відношенні до латентного періоду засинання, який за умови застосування анода був вищим, ніж при застосуванні катода на 58,4 % ($p<0,05$).

Отримані результати засвідчили, що ТППС фронтальних відділів кори мозку кіндлінгових щурів за допомогою катода супроводжується зменшенням числа циклів сну, в той час як ТППС за допомогою анода викликало зростання латентного періоду парадоксального сну, а також його тривалості на тлі редукції числа циклів сну на 34,5 %. ТППС катодом на мозочок у кіндлінгових щурів супроводжувався достовірним зростанням латентного періоду парадоксального сну, в той час як вплив анодом супроводжувався збільшенням тривалості фази парадоксального сну,

а також зменшенням числа циклів сну. Вплив анодом також достовірно збільшував латентний період засинання у порівнянні до впливу катодом.

ТППС анодом фронтальних відділів кори головного мозку у щурів із розвиненим кіндлінгом забезпечувало зниження потужності коливань дельта-діапазону у фронтальній корі на 20,2 % ($p < 0,05$), а також потужності коливань альфа-діапазону, яка складала у фронтальній корі 25,3 % ($p < 0,05$), а в потиличній корі – 29,3 % ($p < 0,05$). Вплив анодом забезпечував тенденцію до посилення потужності високочастотних коливань на тлі редукції коливань низькочастотного спектру, в той час як ТППС фронтальної кори за допомогою катоду викликало протилежні за знаком зміни досліджуваних показників.

Таким чином, ТППС мозочка у кіндлінгових щурів, яке здійснювали за допомогою катоду викликало зниження потужності коливань альфа-діапазону у фронтальній корі – на 30,6 % ($p < 0,05$) та на 24,2 % ($p < 0,05$) в потиличній корі. ТППС мозочка анодом знижувало потужність коливань дельта-діапазону на 26,2 % ($p < 0,05$) у фронтальних відділах кори мозку, редукувало потужність коливань альфа-діапазону на 38,6 % ($p < 0,05$) та на 28,1 % ($p < 0,05$) у фронтальних та потиличних відділах кори. Крім того, ТППС анодом викликало зростання потужності коливань бета-діапазону у фронтальних відділах кори на 37,4 % ($p < 0,05$) та гама-діапазону – в 1,51 разу ($p < 0,05$). Одночасно потужність коливань гама-діапазону у фронтальній корі за умови впливу анодом перевищувала таку у щурів із застосуванням катоду на 38,5 % ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що на відміну від ефектів ТППС, які спостерігали у інтактних щурів і які визначались як достовірні порівняно до контролю (псевдостимульовані інтактні щури) підвищення потужності коливань тета- та альфа-діапазонів, ТППС катодом фронтальних відділів кори головного мозку у кіндлінгових щурів не викликало достовірних відмінностей досліджуваних показників порівняно до псевдостимульованих кіндлінгових щурів. В той же час, вплив анодом на фронтальні відділи кори мозку кіндлінгових щурів викликав достовірне зменшення потужності коливань дельта- та альфа-діапазонів – ефект який не мав достовірних відмінностей при здійсненні ТППС анодом у інтактних щурів. Разом з тим, при

порівнянні з ефектами ТППС здійсненого катодом, вплив анодом у кіндлінгових щурів достовірно зменшував потужність коливань низькочастотних коливань (дельта-, тета- та альфа-) з одночасним збільшенням потужності коливань бета-діапазону, що також реєструвалось при аналогічному порівнянні досліджуваних показників у інтактних щурів. Паралельно до вищеописаних достовірних відмінностей, які спостерігали у фронтальній корі, достовірні відмінності впливу катодом та анодом реєструвались в потиличній корі. Причому, в потиличній корі відповідна динаміка показників була менш виразною і не досягала рівня достовірності у порівнянні до контролю (псевдостимульовані інтактні щури) і лише при впливі аноду і кіндлінгових щурів реєструвалось достовірне зниження потужності коливань альфа-діапазону при порівнянні до аналогічного показника у псевдостимульованих кіндлінгових щурів.

ТППС мозочка за допомогою катоду у кіндлінгових щурів, на відміну від аналогічної ТППС у інтактних щурів, у яких не спостерігали достовірних відмінностей досліджуваних показників від контролю, супроводжувалось зниженням потужності коливань альфа-діапазону у фронтальній корі. В той же час, вплив анодом викликав більш виразні та більш численні зміни у порівнянні до інтактних щурів, у яких аналогічний вплив спричиняв достовірне зниження потужності коливань бета-діапазону в потиличній корі. Так, у кіндлінгових щурів реєструвалось достовірне зниження потужності коливань дельта- та альфа-діапазонів на тлі достовірного підвищення потужності коливань гама-діапазону у фронтальній корі, а також достовірного зростання потужності коливань бета-діапазону та редукції потужності коливань альфа-діапазону в потиличній корі. Крім того, на відміну від результатів ТППС мозочка у інтактних щурів, у кіндлінгових щурів реєструвалось достовірне підвищення досліджуваних показників високочастотного спектру коливань (бета- та гама-) при впливі анодом порівняно до впливу катодом, за винятком потужності гама-коливань в потиличній корі.

Таким чином, отримані результати свідчать щодо зростання у порівнянні до інтактних щурів модулюючого впливу ТППС анодом як структур фронтальної кори, так і мозочка у щурів зі сформованим кіндлінгом. Причому в обох випадках йдеться

про зменшення потужності низькочастотних коливань (дельта- та альфа-діапазонів) на тлі посилення потужності коливань бета- та гама-діапазонів.

Матеріали розділу дослідження було опубліковано в наступних виданнях:

1. Первак М.П. Патолофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозинкінази/Первак М.П. // Досягнення Біології та Медицини. - 2017 №2(30). – С.70-75.

2. Первак М.П. Особенности цикла бодрствование – сон у крыс с пентилентетразол (ПТЗ) – вызванным киндлингом в условиях транскраниальной стимуляции постоянным током / //EastEuropeanScienceJournal (Польща). – 2019.- Т. 5(45), вип.6.- С. 21-24.

3. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Voropay T.I., Prybolovets N.V., Pervak M.P. Electrical stimulation of cerebellar vermis induces absence epilepsy-like EEG activity in penicillin treated cats. XXIII World Congress of Neurology: Abstr.of conf., Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017.- J. Neurol. Sci.- 2017.- Vol.381 (Suppl.).- P. 694.

4. Первак М.П., Годлевський Л.С. До механізмів здійснення протиепілептичної дії транскраніальної стимуляції постійним струмом. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези наук.практ.конф. з міжнар. участю, м.Харків, 18 жовт. 2018 р., м. Харків, 2018. С. 175.

5. Первак М.П., Приболовец О.А. Особенности электрографических (ЭЭГ) изменений у крыс с пентилентетразолевым (ПТЗ) киндлингом в условиях применения транскраниальной стимуляции постоянным током (ТСПТ) мозжечка. Перспективы развития биологии, медицины и фармации: материалы VI междунар. научн. конф. молодых ученых, инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской мед. академией, г. Шымкент, Республика Казахстан, 7 - 8 дек. 2018 г., Вестник Южно-Казахстанской мед. Академии.- 2018.- № 4(84).- Т.II. С.34-35.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС структур мозку – кори мозочка та фронтальної кори у щурів із розвиненим кіндлінг-синдромом, викликаним застосуванням ПТЗ, супроводжується виникненням протисудомних ефектів. Подібний протисудомний вплив досягається в разі подразнення кори мозочка імпульсами постійного струму [113, 123, 148], а також при застосуванні ТМС [6, 28, 114] та оптогенетичній стимуляції [106]. Також ТППС кори мозку супроводжується виникненням протисудомних ефектів [66, 105, 156, 157, 159, 161, 260, 301, 315, 316].

Результати проведених досліджень засвідчили, що у щурів із синдромом кіндлінгу, індукованим уведеннями ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер протягом трьох тижнів), латентний період судом, викликаних тест-уведеннями 30,0 мг/кг ПТЗ, ставав після ТППС (600 мкА, 15,0 хв, катод на поверхні черепа), орієнтованого на кору мозочка, в середньому на 38,8 % більшими, ніж у контролі ($p < 0,05$). ТППС зони мозочка катодом попереджало генералізовані судомні напади у 10 із 11 щурів (90,9 %), а загальна тяжкість судом порівняно до контролю була достовірно меншою ($p < 0,001$). В той же час, аналогічна ТППС фронтальної кори запобігала розвитку судомних нападів у 5 із 10 щурів, а загальна тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Дослідження впливу ТППС мозочка кіндлінгових щурів за допомогою аноду засвідчило зростання латентного періоду судом на 47,5 % ($p < 0,05$) порівняно до контролю. Крім того, попереджались генералізовані судомні напади та знижувалась тяжкість судом ($p < 0,001$). В той же час введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) після ТППС анодом фронтальних відділів кори викликало генералізовані судомні напади у 3 із 10 щурів (30,0 %), хоча загальна тяжкість судом була достовірно меншою у порівнянні до контролю ($p < 0,01$).

Таким чином, як ТППС мозочка, так і фронтальної кори супроводжувались розвитком протисудомних впливів у кіндлінгових щурів. Подібні за спрямованістю

ефекти можуть пояснюватись виразними олігосинаптичними зв'язками структур префронтальної кори та мозочка [256], що допускає можливість реалізації відповідних впливів за участі структур мозочка. У зв'язку з цим слід зазначити, що тяжкість судом при ТППС мозочка була достовірно нижчою незалежно від полярності електродів, ніж при ТППС фронтальної кори.

На моделі гострих ПТЗ-викликаних (60,0 мг/кг) судом у щурів, в разі застосування ТППС мозочка, яку здійснювали за допомогою катоду, були більшими в середньому на 33,5 % ($p < 0,05$), при ТППС за допомогою аноду – більшими на 44,4 % ($p < 0,05$), ніж у контролі за відсутності впливу на тяжкість судомних проявів. Таким чином, за умов формування гострих судом виразність протисудомного впливу ТППС була меншою, ніж у відношенні до кіндлінг-провокованих судом.

Слід підкреслити, що виразність протисудомної дії електродів різної полярності як при ТППС мозочка, так і фронтальної кори у щурів із хронічними, а також гострими ПТЗ-індукованими судомами не мала достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

На моделі максимальних електрошокових судом (МЕС) було вивчено динаміку виразності протисудомних ефектів подразнення кори мозочка анодом та катодом в термін від 0,25 до 24,0 г з моменту припинення ТППС.

Отримані результати засвідчили, що вплив анодом постійного струму на палеоцеребелярну кору викликає зменшення виразності МЕС – скорочує тривалість тонічної флексії, тонічної екстензії, клонічних судом, а також тривалості чесального рефлексу. Вказані ефекти спостерігаються в ранній післястимуляційний період - протягом до двох годин з моменту припинення подразнення мозочка і є найбільш виразними у відношенні до впливу на тривалість клонічних судом та тонічної екстензії, які скорочувались відповідно на 35,1 %, ($p < 0,05$) та на 33,3 % ($p < 0,05$) відповідно через 15,0 хв з моменту припинення подразнення. ТППС за допомогою катоду також викликала протисудомну дію на моделі максимальних електрошокових судом, але в більш пізній післястимуляційний термін - починаючи з першої до 10-ї г з моменту ТППС і була найбільш виразною у відношенні до

тривалості тонічної екстензії, яка скорочувалась на 33,5 % ($p < 0,05$) через годину після ТППС.

Важливо зазначити, що вплив катоду та аноду на прояви МЕС є протилежними за характером в післястимуляційному ранньому періоді (до 0,5 г включно з моменту здійснення ТППС). Так, тривалість тонічної екстензії через 0,25 г та 0,5 г з моменту припинення впливу катодом перевищували відповідні показники, які реєструвались за умов впливу анодом на 88,5 % та на 44,2 % відповідно ($p < 0,05$). Найбільш виразним чином змінювалась тривалість чесального рефлексу, яка через 0,25 г з моменту впливу катодом перевищувала таку при застосуванні аноду в 3,81 разу ($p < 0,05$) і через 0,5 та 1,0 г відмінності зберігались на рівні 2,83 разу та 77,0 % ($p < 0,05$).

Зважаючи на отримані результати, можливо припустити, що більш ранні протисудомні ефекти ТППС анодом пов'язані із збудженням клітин Пуркінє та формуванням еферентного гальмівного впливу з боку кори на ядра мозочка та інші структури мозку. Разом з цим, ТППС катодом в ранньому післястимуляційному періоді супроводжується депресією активності кори мозочка, що може забезпечувати залучення ядер мозочка до генерування судомної активності, яке має своїм наслідком посилення певних проявів МЕС – таких як тривалість тонічної екстензії. В більш віддаленому періоді подібна депресія змінюється розгальмуванням кори мозочка та підвищенням гальмівних еферентних впливів, що виявляється в пригніченні судомних проявів через годину і більше з моменту припинення ТППС катодом. Подібне припущення відповідає результатам, отриманим Shilo G., Lavidor M. (2019), які встановили, що при ТППС мозочка вплив на викликані моторні потенціали кори мозку виникав швидше при здійсненні подразнення анодом, ніж катодом. Цікаво, що на відміну від попередніх результатів, автори зауважують, що ТППС катодом скоріше викликав збуджуючий вплив, а анод – гальмівний вплив на амплітуду викликаного потенціалу.

Отримані результати засвідчили, що застосування акситинібу посилює протисудомні впливи ТППС кори мозочка, яке здійснювали катодом, на моделі ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом, що виявляється у вигляді зростання

тривалості латентного періоду судом, а також зменшення їх тяжкості за рахунок попередження виникнення генералізованих судомних нападів. Так, встановлено, що щодобове застосування акситинібу кіндлінговим щурам протягом тижня в дозі 5,0 мг/кг, в/очер супроводжувалось подовженням латентного періоду судом, які було викликано ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) на 59,1 % порівняно до контролю ($p < 0,05$). В той же час, латентність судом на тлі застосування акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер протягом тижня) та ТППС кори мозочка був вищим від контролю на 93,9 % ($p < 0,05$), а генералізовані судомні напади виникали у 2 із 9 щурів (22,2 %), що зумовило зниження тяжкості судом ($p < 0,001$). Самостійне застосування ТППС кори мозочка викликало протисудомні ефекти у вигляді подовження латентного періоду судом на 68,7 % ($p < 0,05$), а також попереджала судомні напади у 4 із 10 щурів. Латентний період судом на тлі двотижневого щодобового введення акситинібу в дозі 10,0 мг/кг та ТППС мозочка перевищував відповідний показник в контролі в 2,5 разу ($p < 0,05$), а також був вищим, ніж в групах з однією ТППС (на 47,4 %, $p < 0,05$) та введеннями акситинібу в дозі 5,0 мг/кг, протягом тижня – на 56,3 % ($p < 0,05$). Судомні генералізовані напади реєструвались у 2 із 10 щурів.

Таким чином, сумісне застосування ТППС мозочка та акситинібу – блокатора тирозин-кінази типу В посилює виразність протисудомного впливу на моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу.

Окремим завданням було вивчення ролі окремих утворень старої кори мозочка, які підпадають під вплив постійного струму, в реалізації протисудомної дії ТППС на кіндлінг-провоковані судоми. З цією метою було вивчено вплив ЕП VI дольки, проекція якої на череп найбільшою мірою підпадає під вплив ТППС. Також в цій частині спостережень вивчали особливості ЕП на тлі застосування акситинібу.

Важливо підкреслити, що самостійні 20 сеансів ЕП верхівки мозочка зменшували тяжкість судом на 30,9 % ($p < 0,05$) порівняно до контролю. При цьому судомні напади попереджались у 5 із 8 щурів ($p < 0,02$). Тому, з метою репрезентативного визначення ефекту взаємного посилення протисудомних впливів ЕП та акситинібу в подальшому здійснювали 5 сеансів ЕП.

Встановлено, що при застосуванні акситинібу в дозі 10,0 мг/кг протягом 10 діб латентність судом була вищою від контролю на 28,2 % ($p < 0,05$), а латентність судом на тлі ЕП (100 Гц, 5 сеансів) палеоцеребелуму не змінювалась ($p > 0,05$). За умови введення акситинібу (5,0 мг/кг) та проведення 5 сеансів ЕП латентний період судом був на 35,0 % більшим, ніж у щурів групи контролю ($p < 0,05$), а також перевищував відповідні показники в групах із застосуванням акситинібу (5,0 мг/кг) на 24,3 % ($p < 0,05$) та ЕП (5 сеансів) на 31,3 % ($p < 0,05$).

Тяжкість кіндлінгових судом на тлі застосування акситинібу в обох досліджуваних дозах (5,0 та 10,0 мг/кг) зменшувалась порівняно до показника в групі контролю (на 26,8 % та на 41,5 % відповідно) ($p < 0,05$). В той же час, тяжкість ПТЗ-провокованих судом при сумісному застосуванні п'яти сеансів ЕП та акситинібу (5,0 мг/кг) була меншою, ніж в контролі на 38,7 % ($p < 0,05$), а при застосуванні акситинібу в дозі 10,0 мг/кг – на 51,3 % ($p < 0,05$). Дослідження електрографічних характеристик ПТЗ-викликаних кіндлінгових судом засвідчило, що сумісне застосування акситинібу (10,0 мг/кг) та п'яти сеансів ЕП супроводжувалось попередженням виникнення іктальних потенціалів в утвореннях кори головного мозку, які були характерними для щурів групи контролю.

Таким чином, сумісне застосування неефективних при самотійному застосуванні акситинібу (5,0 мг/кг) та електричних подразнень VI-ї дольки палеоцеребелярної кори (100 Гц, 5 сеансів ЕП) попереджали виникнення поведінкових та електрографічних кіндлінгових судом, викликаних тестовим застосуванням ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер). Отже, отримані результати свідчать, що протисудомні впливи ЕП так само, як і посилення протиепілептичного впливу ЕП акситинібом, є притаманними для подразнень мозочка (долька VI), яка може відігравати провідну роль в реалізації відповідних впливів ТППС.

Ефективність акситинібу на моделі ПТЗ-провокованого кіндлінгу була встановлена раніше [67, 68] і пояснюється гальмуванням активності тирозин кінази В (TrkB), як ключового ензиму розвитку кіндлінг-провокованої хронічної епілептичної активності [153]. Зважаючи на те, що агоністом TrkB рецепторів є BDNF, важливим механізмом взаємного посилення ТППС та акситинібу може бути

саме його участь в реалізації відповідних ефектів. Розглядаючи здатність структур мозочка вивільняти BDNF при їх активації [98, 117], важливим є його роль в якості активатора тирозин-кінази-залежного шляху. Подібна активація повинна мати своїм наслідком посилення епілептогенезу, так як BDNF-індуковані ефекти активації доведено за умов *invitro*, *ex vivo* and *in vivo* [58, 79, 85]. Iughetti L. et al., (2018) на основі мета-аналізу зазначають, що з урахуванням ролі BDNF в різні періоди онтогенезу, BDNF викликає збудження як в культурі нейронів, так і в зрізах тканини мозку. Також доведено, що вміст BDNF та його кон'югованого рецептора (тропоміозиновий рецептор кінази B - TrkB) зростає як у щурів із модельованим епілептичним синдромом, так і у пацієнтів, зокрема в скроневих відділах кори мозку та в гіпокампі. Крім того, внутрішньомозкове введення BDNF мишам викликає судоми, які блокуються застосуванням препаратів, які інгібують TrkB – залежний шлях клітинної активації [85].

Однак, хронічне введення BDNF, навпаки, супроводжується розвитком пригнічення збудливості нейронів [192, 277], тривалі внутрішньогіпокампальні інфузії BDNF гальмували розвиток кіндлінгових судом і зменшували фосфорування TrkB рецепторів [299]. Подібний ефект є обумовленим зростанням вмісту нейропептида Y (NPY) в структурах мозку, а також змінами провідності йонів хлору мембранними каналами та зниженням активності TrkB [277]. В дослідженні Kuramoto S. et al., (2011) постійний характер підвищення вмісту BDNF досягався шляхом генетичної модифікації клітин та їх трансплантації в зону епілептогенезу. Встановлено значне пригнічення каїнат-провокованих умов за цих умов застосування BDNF, що спостерігалось на сьому добу від застосування епілептогену.

Таким чином, одним із стратегічних підходів щодо лікування епілепсії, особливо скроневої форми захворювання може бути фармакокорекція, спрямована на гальмування BDNF -TrkB сигнального шляху та активації системи NPY [192, 277]. Тривалий вплив BDNF, крім протисудомного впливу, забезпечує відновлення когнітивних функцій та циклу неспання-спання [277]. Отже механізмом потенціації ефектів ТППС акситинібом, можуть бути механізми тривалої стимуляції BDNF-

залежних впливів, які реалізуються за рахунок активації структур мозочка на тлі блокування проепілептогенних ефектів BDNF акситинібом.

Одним із ефектів наночастинок срібла при їх системному застосуванні є неспецифічна активація кіназ мозку [162]. Тому в окремій частині дослідження було вивчено динаміку епілептичних проявів за умов застосування частинок срібла, а також їх комбінованого введення із акситинібом та сеансами ТППС мозочка.

Отримані результати засвідчили, що застосування наночастинок срібла у кіндлінгових щурів, у яких відтворювали «субмаксимальний» кіндлінг, супроводжувалось зростанням числа щурів із генералізованими клоніко-тонічними судомними нападами – до 84,6 % з 58,3 % в контролі при одночасному достовірному зростанні загальної тяжкості судом ($P < 0,05$).

На тлі введення акситинібу (5,0 мг/кг, в/очер, протягом семи діб) латентний період перших судом перевищував вдвічі такий в групі із застосуванням наночастинок срібла ($p < 0,05$). За умови застосування акситинібу в вищій дозі (10,0 мг/кг, в/очер, два тижні) генералізовані судомні напади реєструвались у 23,0 % щурів, а тяжкість судом була достовірно меншою, ніж в контролі ($p < 0,02$). Латентний період перших судом перевищував показники в групі контролю та в групі із застосуванням наночастинок срібла відповідно на 59,2 % та в 2,46 разу ($p < 0,05$).

На тлі тривалого застосування акситинібу (10,0 мг/кг, в /очер, два тижні) та наночастинок срібла генералізовані судомні напади реєструвались у 16,7 % щурів, а їх тяжкість була достовірно меншою порівняно до контролю ($p < 0,02$). Латентний період судом вдвічі перевищував показник в групі контролю ($p < 0,05$), більше, ніж втричі – у щурів із введенням наночастинок ($p < 0,05$) та на 27,0 % - показник у щурів із одним застосуванням акситинібу в дозі 10,0 мг/кг, в/очер на протязі двох тижнів ($p < 0,05$).

Отже, введення наночастинок срібла викликає ефект полегшення кіндлінг-провокованої епілептиформної активності, який блокується під впливом акситинібу. Таким чином, можливо припустити, що проепілептогенні впливи здійснюються за рахунок активації тирозин-кінази B, інгібітором якої є акситиніб [75, 102, 282].

Подібне припущення підтверджує факт відсутності ефекту полегшення судом на моделі гострих ПТЗ-викликаних судом, в патогенезі яких активність тирозин-кінази не має важливої ролі порівняно до ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом [153].

Також отримані результати ефективності ТППС мозочка щодо попередження посилення кіндлінгової епілептичної активності під впливом наночастинок срібла знаходяться у відповідності до наведеного припущення. Так, у кіндлінгових щурів із уведенням наночастинок та ТППС катодом генералізовані судомні напади спостерігались у 38,5 % тварин, а тяжкість судом не відрізнялась від контролю ($p > 0,05$). Одночасно латентний період судом був достовірно вищим, ніж в контролі (на 58,5 %, $p < 0,05$), та у порівнянні до щурів із застосуванням наночастинок (в 2,45 разу, $p < 0,05$). Також ефективними були ТППС мозочка кіндлінгових щурів анодом на тлі яких введення ПТЗ (30,0 мг/кг, в/очер) викликало генералізовані судомні напади у 30,0 % тварин за відсутності достовірних відмінностей тяжкості судом від контролю ($p > 0,05$). Латентний період судом перевищував показники в контролі (на 72,8 %, $p < 0,05$), а також відповідний показник у щурів із застосуванням наночастинок срібла (в 2,67 разу, $p < 0,05$).

Завданням окремої частини дослідження було вивчення особливостей ТППС мозочка на тлі застосування кетаміну, який викликає пригнічення активності кори мозочка шляхом блокування NMDA рецепторів [152].

Отримані результати засвідчили, що в ранньому періоді ПТЗ-індукованого кіндлінгу самостійне застосування як кетаміну, так і ТППС мозочка, яке здійснювали за допомогою катоду, не впливало на тривалість латентного періоду перших судом. В той же час, при сумісному застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) латентний період достовірно зростав у порівнянні до кіндлінгових щурів групи контролю (на 26,8 %, $p < 0,05$). Тяжкість судомних проявів ранньої стадії розвитку кіндлінгу не змінювалась під впливом досліджуваних чинників. В той же час, на стадії розвиненого кіндлінгу на тлі сумісного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) потворні генералізовані судомні напади були відсутні ($p < 0,05$).

В той же час ТППС мозочка за допомогою аноду не супроводжувалось впливом на тривалість латентного періоду перших судом на ранній стадії кіндлінгу, а на стадії розвиненого кіндлінгу подовження латентності судом склало 36,8 %. Однак, сумісне застосування кетаміну та ТППС викликало зменшення тяжкості судом на ранній стадії кіндлінгу ($p < 0,03$). В пізній (розвиненій) стадії кіндлінгу сумісне застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) збільшувало латентність на 32,8 % ($p < 0,05$) та редукувало число шурів з повторними судомними нападами (до 1 із 10), що було достовірно менше порівняно до контролю ($p < 0,01$).

Таким чином, отримані дані свідчать щодо меншої ефективності як ТППС, так і кетаміну у відношенні латентності перших судом та їх тяжкості на ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу у порівнянні до пізньої стадії його розвитку.

Викликає інтерес факт посилення абсансних проявів під впливом кетаміну на ранній стадії розвитку кіндлінгу, яке виявлялося зокрема в зростанні числа шурів із проявами судом тяжкістю один бал – до 6 із 10 під впливом кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер), що перевищувало відповідний показник в контролі ($p < 0,05$). Подібний ефект може пояснюватися специфічною участю мозочка в розвитку абсансної епілепсії- пригнічення активності клітин Пуркінє супроводжується розгальмуванням ядер мозочка, що має своїм наслідком посилення активності таламо-кортикальної системи, яка складає нейрофізіологічний базис абсансної епілепсії [28, 52]. Подібне припущення певною мірою також пояснює встановлений факт відсутності посилення кетаміном впливу аноду на латентність судом в пізній стадії кіндлінгу, так як для дії аноду характерним є посилення імпульсної активності нейронів мозочка, яке усувається під впливом кетаміну. В той же час, під впливом кетаміну та катоду, який гальмує імпульсну активність кори мозочка, реєструвалось взаємне посилення подовження латентності судом за аналогічних умов їх відтворення.

Слід зазначити, що під впливом як катоду, так і аноду (15,0 хв) спостерігалось подовження латентності судом та зменшення їх тяжкості за рахунок попередження генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, для яких характерною є екстензія задніх кінцівок. Причому, ефект попередження максимальних судом

посиллювався кетаміном і був більш виразним при застосуванні катода. Можливо припустити, що саме однакова спрямованість дії катода та кетаміну на імпульсну активність нейронів кори мозочка – їх пригнічення є одним із механізмів відповідальних за подібну дію, так як максимальні судоми з екстензією задніх кінцівок є наслідком залучення структур мозочка до генерування епілептичної активності [6, 28].

Розвиток протисудомних впливів може здійснюватись за участі γ -рецепторів, які активує пероксисомальний проліфератор (PPAR γ) [56, 65, 252, 292]. Тому завданням окремої частини дослідження було вивчення впливу ТППС мозочка на тлі застосування дигліцидилового ефіру бісфенолу А - 2,2-[(1-метилетіліден) біс(4,1-феніленеоксіметілен)] біс-оксірану (BADGE, 100,0 мг/кг, в/очер).

Отримані результати засвідчили, що латентний період судом а на тлі введення BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) та ТППС склав $69,4 \pm 7,1$ с, що було меншим, ніж в контролі на 11,7 % ($p > 0,05$) та менше, ніж у щурів з одним ТППС на 31,6 % ($p < 0,05$). За умови застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) у 5 із 8 щурів реєструвались генералізовані судомні напади, а тяжкість судом була на 13,6 % меншою, ніж в контролі ($p > 0,05$). Після ТППС на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) генералізовані судомні напади реєструвались у 6 із 10 щурів, а тяжкість судом була меншою, ніж в контролі на 15,8 % ($p > 0,05$) та водночас достовірно перевищувала таку у щурів із одним ТППС – на 52,3 % ($p < 0,05$).

Тривалість іктальних епілептиформних розрядів складала у контрольних тварин (щури з псевдо - ТППС) $33,4 \pm 4,3$ с. На тлі попереднього ТППС досліджуваний показник складав $18,6 \pm 2,7$ с ($p < 0,05$), в той час як на тлі застосування BADGE (100,0 мг/кг, в/очер) зростав до $45,8 \pm 5,8$ с ($p < 0,05$). За умови ТППС на тлі введення BADGE тривалість іктальних епілептиформних розрядів зменшувалась порівняно до контролю на 20,1 % - до $26,7 \pm 4,0$ с ($p > 0,05$) і не відрізнялась від аналогічного показника в групі щурів із одним ТППС ($p > 0,05$).

Таким чином, наведені результати засвідчили можливість реалізації протисудомного впливу ТППС мозочка катодом за рахунок активації рецепторів PPAR γ . Маючи на увазі взаємозв'язки PPAR γ з іншими сигнальними та

нейромодуляторними системами, зокрема з системою оксиду азоту [15, 47], mTOR [275], каннабіноїдними рецепторами [177] участь в регулюванні перекисного окиснення ліпідів [43, 47, 258], можливим є одночасне збудження паралельних шляхів реалізації протисудомного впливу ТППС.

Дослідження характеристик циклу неспання – сну у щурів із сформованим введеннями ПТЗ кіндлінгом засвідчило скорочення тривалості парадоксального сну (ПС) - на 27,1 % ($p < 0,05$), зростання числа циклів (фрагментованості) ПС – на 54,1 % ($p < 0,05$), що збігається з раніше наведеними результатами [44, 242]. Подібні порушення є характерними для стресу [273], механізми якого задіяні у формуванні хронічного епілептогенезу – кіндлінг – синдрому.

На тлі ТППС фронтальної кори за допомогою аноду спостерігалось зростання періоду неспання у інтактних щурів, а також збільшення латентності ПС. Цей результат відповідає даним Nelson J.T. et al., (2014), які визначили зростання періоду неспання при ТППС префронтальної кори. Збільшення латентності ПС також реєструвалось за умови ТППС фронтальної кори катодом.

В той же час, ТППС фронтальної кори катодом у кіндлінгових щурів викликала дефрагментацію сну - зменшення числа його циклів 23,7 % ($p < 0,05$), що також спостерігалось на тлі ТППС анодом, при якій зменшення складало 34,5 % ($p < 0,05$). ТППС анодом також викликала зростання тривалості (на 41,2 %, $p < 0,05$) та латентності ПС (на 57,1 %, $p < 0,05$). Таким чином, ТППС кори мозку викликала більш численні зміни циклу неспання – сну у кіндлінгових щурів, що більшою мірою стосувалося впливу анодом.

Також більш виразними були впливи анодом на мозочок у кіндлінгових щурів, яке викликало дефрагментацію сну (на 27,6 %, $p < 0,05$), зростання тривалості ПС (на 34,2 %, $p < 0,05$), в той час як подразнення катодом супроводжувалось лише зростанням латентності ПС - на 46,7 %, ($p < 0,05$).

Отримані в роботі впливи ТППС мозочка на цикл неспання – сну відповідають явленням щодо його моделюючій ролі щодо характеристик циркадіанних ритмів [308]. Також слід зазначити, що встановлена можливість корекції показників сну-неспання за умови ТППС кори мозку [69, 256]. Зокрема,

біфронтальна ТППС анодом зменшувала час сну у практично здорових волонтерів, але не впливала на подібний показник у пацієнтів із безсонням [116].

Наведені результати ефектів ТППС у щурів із хронічним епілептичним синдромом свідчать щодо зростання ролі мозочка у відношенні до регуляції циклу неспання – снання порівняно до інтактних щурів, у яких ТППС супроводжувалось менш виразними та менш чисельними змінами досліджуваних показників.

Слід також підкреслити, що якщо у випадку ТППС фронтальної кори динаміка показників циклу неспання – снання носила протилежний характер при впливі анодом та катодом, при ТППС мозочка подібна динаміка була односпрямованою. Подібні відмінності можливо пояснити особливостями функціонального устрою кори мозочка, а саме – превалюванням гальмівних взаємовідносин між нейронами [308]. Можливо припустити, що збуджуючий вплив, який досягається при впливі як анодом, так і катодом відповідно в ранньому та більш віддаленому постстимульному періоді, нівелюють вплив знаку електрода, так як загальна тривалість спостереження є значною (4 години).

Дослідження спектральної потужності ЕКоГ, яку реєстрували у фронтальних відділах кори кіндлінгових щурів, засвідчило, що при впливі анодом на кору за допомогою електрода, який дозволяв подразнювати сусідні з реєструючим електродом ділянки мозку, викликало зниження потужності коливань дельта – діапазону на 20,2 % ($p < 0,05$) та коливань альфа – діапазону на 25,3 % ($p < 0,05$). Потужність коливань альфа-діапазону також зменшувалась в потиличній корі – на 29,3 % ($p < 0,05$). Вплив катодом супроводжувалось менш виразними змінами з боку зазначених показників, які мало протилежну спрямованість. Подібний характер впливів відповідає результатам Annarumma L. et al., (2018), а також Keeser D. et al., (2011) та Maeoka H. et al., (2012). Біфронтальна ТППС анодом викликала реакцію пробудження в ЕЕГ зі зростанням потужності коливань високочастотного спектру [116].

ТППС катодом мозочка кіндлінгових щурів викликала зниження потужності коливань альфа-діапазону у фронтальній корі – на 30,6 % ($p < 0,05$), а також в потиличній корі на 24,2 % ($p < 0,05$). ТППС мозочка анодом знижувало потужність

коливань дельта- діапазону на 26,2 % ($p < 0,05$) у фронтальній корі, а також зменшувало потужність коливань альфа - діапазону на 38,6 % ($p < 0,05$) та на 28,1 % ($p < 0,05$) у фронтальних та потиличних відділах кори відповідно. Також ТППС анодом викликало зростання потужності коливань бета-діапазону у фронтальній корі на 37,4 % ($p < 0,05$) та гама- діапазону – в 1,51 разу ($p < 0,05$).

Слід підкреслити, що ТППС мозочка кіндлінгових щурів катодом, на відміну від аналогічної ТППС у інтактних щурів, супроводжувалось зниженням потужності коливань альфа- діапазону у фронтальній корі, що також є свідченням більшого залучення мозочка до регуляції функціонального стану мозку за умов формування хронічного епілептичного синдрому. Також вплив анодом викликав більш виразні та більш численні зміни у порівнянні до інтактних щурів, серед яких важливими були як ефекти пригнічення коливань дельта- та альфа- діапазонів на тлі достовірного підвищення потужності коливань гама- діапазону у фронтальній корі.

В контексті зазначених ефектів слід підкреслити, що ТППС мозочка катодом зменшує гальмівні церебело – кортикальні впливи, які виявлялись методом ТМС кори головного мозку в постстимуляційному періоді, в той час як ТППС анодом, навпаки, їх збільшує [125]. Подібний результат впливу аноду та катоду було отримано Matsugi A., Okada Y., (2019) при дослідженні Н-рефлекса камбаловидного м'яза та ТППС мозочка електродами різної полярності. Слід зазначити, що на тлі гострої аспірації півкуль мозочка у щурів в ЕКоГ спостерігається переважання генералізованого повільнохвильового ритму дельта- діапазону з високою амплітудою хвиль, а також епізодів гіперсинхронного альфа- ритму [25].

Отже, в основі зазначених впливів може знаходитись зростання гальмівних впливів мозочка на таламо-кортикальну синхронізуючу систему за умови здійснення ТППС мозочка. Причому, в короткий післястимуляційний термін цей ефект є обумовленим впливом аноду, в той час як у більш відтерміновані проміжки часу збудження кори досягається після застосування катоду. Подібна десинхронізація ритмів із зростанням потужності коливань високочастотного діапазону є одним із механізмів реалізації протисудомної дії мозочка [18, 19, 32, 41, 51].

Слід зазначити, що отримані результати свідчать щодо зростання у порівнянні до інтактних щурів модулюючого впливу ТППС анодом як структур фронтальної кори, так і мозочка у щурів зі сформованим кіндлінгом. Причому в обох випадках йдеться про зменшення потужності низькочастотних коливань (дельта- та альфа-діапазонів) на тлі посилення потужності коливань бета- та гама-діапазонів.

Крім зазначеного механізму виникнення протисудомних ефектів, індукованих ТППС мозку катодом викликає значну редукцію перфузії кров'ю кори головного мозку [91]. Причому, рівень редукції кровоплину був пропорційним параметрам ТППС і складав до – 50 % від вихідного значення при впливу інтенсивністю в 600 мкА та площі електрода 10,5 мм². Зменшення перфузії тривало 90 хв з моменту ТППС. Наведені дані свідчать щодо можливої причетності змін кровопостачання мозку в регуляції його збудливості за умов виникнення епілептичного синдрому.

Також можливим механізмом реалізації впливів мозочка є не тільки висхідні нейрофізіологічні механізми, але й низхідні гальмівні впливи на мотонейрони спинного мозку [120]. Однак, визначене в дослідженні скорочення тривалості іктальних розрядів у структурах мозку на тлі ТППС мозочка катодом на 42,1 % ($p < 0,02$), свідчить про висхідний гальмівний вплив мозочка на структури півкуль головного мозку.

Таким чином, отримані результати засвідчили, що ТППС мозочка посилює механізми припинення епілептиформної активності за умови хронічного епілептогенезу – викликаного ПТЗ кіндлінгу, а також і гострих епілептичних синдромів, викликаних як ПТЗ, так і електрошоковим подразненням. В реалізації протисудомних ефектів важливу роль відіграють механізми десинхронізації ЕКоГ, які реалізуються за рахунок гальмівних впливів мозочка на таламо-кортикальні нейрональні ланцюги, а також зміни функціонального стану нейромодуляторних систем мозку – пригнічення активності тирозин-кінази, збільшення активності PPAR γ рецепторів.

ВИСНОВКИ

1. ТППС структур мозку – кори мозочка та фронтальних відділів кори у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом викликає протисудомні ефекти. Так, ТППС катодом мозочка збільшувало латентність судом на 38,8 % ($p < 0,05$), попереджало генералізовані судомні напади у 10 із 11 щурів ($p < 0,001$), в той час як при ТППС катодом фронтальної кори судомні напади реєструвались у 5 із 10 щурів ($p < 0,05$). Тяжкість судом при ТППС мозочка була нижчою, ніж при ТППС кори мозку ($p < 0,02$). Тривалість іктальних розрядів у структурах мозку на тлі ТППС мозочка катодом зменшувалась на 42,1 % ($p < 0,02$). ТППС анодом зазначених структур мозку викликала подібний за виразністю протисудомний ефект.

2. Латентні періоди гострих ПТЗ-викликаних (60,0 мг/кг) судом у щурів, в разі застосування ТППС мозочка катодом, були більшими на 33,5 % ($p < 0,05$), при ТППС за допомогою аноду – на 44,4 % ($p < 0,05$) ніж у контролі за відсутності впливу на тяжкість судомних проявів.

3. На моделі максимальних електрошокових судом ТППС анодом мозочка скорочував тонічну флексію (27,6 % - 30,3 %, $p < 0,05$) та екстензію (на 29,6 % - 36,4 %, $p < 0,05$), фазу клонічних судом (на 25,0 % - 35,1 %, $p < 0,05$), а також вдвічі - тривалість чесального рефлексу ($p < 0,05$). Вказані ефекти спостерігались протягом перших двох годин з моменту ТППС. ТППС мозочка катодом також скорочувала тонічну екстензію в період з 1-ї до 10-ї г з моменту ТППС. В ранньому періоді (до 0,5 г включно з моменту здійснення ТППС) ефекти катоду достовірно перевищували виразність ефектів аноду, а також були протилежними за знаком відносно показників контролю.

4. ТППС фронтальної кори катодом зменшувало число циклів сну у кіндлінгових щурів на 23,7 % ($p < 0,05$). ТППС анодом викликало зростання тривалості парадоксального сну на 41,2 %, ($p < 0,05$), а також значне (на 57,1 %, $p < 0,05$) збільшення його латентності та зменшення числа циклів сну на 34,5 % ($p < 0,05$). ТППС мозочка катодом збільшувало латентність парадоксального сну на 46,7 %, ($p < 0,05$), а ТППС анодом збільшувало тривалість парадоксального сну на 34,2 % ($p < 0,05$), редукувало число циклів сну на 27,6 % ($p < 0,05$). Латентний період

засинання за умови ТППС анодом був вищим, ніж при ТППС катодом на 58,4 % ($p < 0,05$).

5. Протисудомні ефекти ТППС мозочка здійснюються на тлі пригнічення потужності коливань низькочастотного та зростання потужності коливань високочастотного спектрів ЕКоГ: ТППС катодом мозочка кіндлінгових щурів знижувала потужність коливань альфа-діапазону у фронтальній корі – на 30,6 % ($p < 0,05$) та на 24,2 % ($p < 0,05$) в потиличній корі. ТППС мозочка анодом зменшувало потужність коливань дельта-діапазону на 26,2 % ($p < 0,05$) у фронтальній корі мозку, редукувало потужність коливань альфа-діапазону на 38,6 % ($p < 0,05$) та на 28,1 % ($p < 0,05$) як у фронтальній так і в потиличній корі, а також збільшувала потужність коливань бета-діапазону на 37,4 % ($p < 0,05$) та гамма-діапазону – в 1,51 разу ($p < 0,05$) у фронтальній корі.

6. Акситиніб – блокатор тирозин-кінази типу В посилює протисудомні впливи ТППС кори мозочка у кіндлінгових щурів, що виявляється у вигляді зростання тривалості латентного періоду судом (в 2,5 рази, $p < 0,05$), а також двохкратного зменшення їх тяжкості до $2,22 \pm 0,32$ балів ($p < 0,001$), що було менше, ніж у щурів із окремим застосуванням ТППС та акситинібу ($p < 0,05$). Ефекти реалізуються за участі дольки VI палеоцеребелуму, електричне подразнення якої забезпечує потенціювання протисудомної дії акситинібу. Посилення тяжкості судом у кіндлінгових щурів під впливом наночастинок срібла (30 нм) блокувалось застосуванням акситинібу та ТППС мозочка, що вказує на роль тирозин-кінази типу В в його формуванні, а також в реалізації протисудомних впливів мозочка.

7. На тлі сумісного застосування ТППС катодом (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) – антагоніста NMDA-рецепторів зростала латентність судом як в ранній (на 26,8 %), так і в пізній (на 45,6 %, $p < 0,05$) стадіях кіндлінгу та зменшувала їх тяжкість на 21,3 % ($p < 0,05$) у щурів із розвиненим кіндлінгом. ТППС анодом (5,0 хв) та кетамін збільшували латентність судом на стадії розвиненого кіндлінгу (на 32,8 %, $p < 0,05$) та зменшували їх тяжкість як на ранній, так і пізній стадіях кіндлінгу – на 28,2 % ($p < 0,05$) та на 48,1 % ($p < 0,05$) відповідно. Виразність

протисудомних ефектів не перевищувала таку, яка спостерігалась при самостійному введенні кетаміну (75,0 мг/кг).

8. Протисудомні впливи ТППС у відношенні поведінкових і електрографічних проявів епілептогенезу у кіндлінгових щурів блокуються застосуванням інгібітору γ -рецепторів, які активує пероксисомальний проліфератор (PPAR γ)-дигліцидилового ефіру бісфенолу А - 2,2-[(1-метилетіліден) біс (4,1-феніленеоксіметілен)] біс-оксірану (BADGE, 100,0 мг/кг, в/очер), що вказує на патогенетичну роль PPAR γ в здійсненні контролю епілептогенезу з боку мозочка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии /Г.Н.Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. - Т.7, №4.- С.16-21.
2. Антиэпилептическая система /Г.Н. Крыжановский, А.А. Шандра, Л.С. Годлевский и др. // Успехи физиол. наук. - 1992. - Т.23, № 3. - С. 38-59.
3. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии /М.Броди // Междунар. неврол. журн. – 2005. – № 4. – С. 72-83.
4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения М.: Высш. шк., 1991. - 399 с.
5. Гехт А. Б. Современные стандарты в диагностике и лечении эпилепсии / А.Б. Гехт, Г.Н. Авакян, Е.И. Гусев // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2009.- Т. 99, №7.- С. 4-7.
6. Годлевский Л.С., Коболев Е.В., Смирнов И.В. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности.- Одесса: Нетун Технология.- 2006.- 183 с.
7. Годлевський Л.С., Первак М.П. Блокування PPAR γ рецептора знижує протисудомну дію транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка: тези 20-го з'їзду Українського фізіол. тов.-ва з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю від дня народж. акад. Костюка П.Г., 27-30 трав. 2019 р., м.Київ, 2019, Фізіол. журн., 2019, Т. 65, № 3 (Додаток). С.43.
8. Годлевський Л.С., Первак М.П., Ненова О.М. Трансцеребелярний вплив електродами постійного струму зменшує порушення поведінки щурів з пентиленететразол - викликаним кіндлінгом. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: тези VII Пленуму Українського наук. тов.-ва патофізіологів та наук.практ.конф., присв. 110-річчю з дня народж. чл.-кор-та АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка, м.Полтава, 11-12 жовт. 2018 р. м.Полтава, 2018. С.25-26.
9. Громов С.А. Пароксизмальный мозг: периоды эпилептизации, контроля припадков и компенсации болезненного процесса /С.А. Громов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 18–22.
- 10.Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: ООО «МИА», 2007. — 568 с.
- 11.Дзяк Л.А. Эпилепсия/ Л.А.Дзяк, Л.Р.Зенков, А.Г.Кириченко // – К. : Книга-плюс, 2001. – 168 с.
- 12.Евтушенко С., Омеляненко А. Клиническая ЭЭГ у детей. — Донецк: Донеччина, 2005. — 860 с.
- 13.Зенков Л.Р. Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии/ Л.Р.Зенков // Рус. мед. журн. – 2004. – № 5. – С. 270-275.

- 14.Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): Руководство для врачей. — М.: ООО «МИА», 2010. — 408 с.
- 15.Зозуля Ю.А. Роль оксида азота в епілептогенезу / Ю.А. Зозуля, О.А. Лапоногов, Л.Н. Сенько // Журн. АМН України”, 2007, Т. 13, № 2. — С. 201–215.
- 16.Зозуля І.С. Клініко-параклінічні зіставлення у дітей раннього віку згенералізованими епілептичними нападами / І.С. Зозуля, А.Ф. Нечай // Укр.неврол. журн. – 2011. – № 1. – С. 61–65.
- 17.Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. — 720с.
- 18.Карлов В.А. Пароксизмальный мозг: клинические и нейропатологические аспекты / В.А.Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.- 2015.- Т.7, №4.- С.9-15.
- 19.Карлов В. А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. -2017.- Т 9, №4.- С. 76-85.
- 20.Карпова М.Н. ГАМК и ее рецепторы в патогенезе эпилепсии / М.Н.Карпова, Л.В.Кузнецова, Н.Ю.Клишина // Успехи физиол.наук.- 2015.-N3. - С.46-59.
- 21.Киссин М.Я. Клиническая эпилептология / М.Я. Киссин. – М. :ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 256 с.
- 22.Клиническая детская неврология: Руководство / Под ред. А.С. Петрухина: — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. — 1088 с.
- 23.Кресюн Н.В., Сон Г.О., Первак М.П., Годлевська Т.Л. – Особливості проявів діабетичної ретинопатії на тлі подразнень кори мозочка. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини: тези міжнар. наук. практ. конф., м. Полтава, 4-5 жовт. 2018 р. С.53.
- 24.Литовченко Т.А. Некоторые дискуссионные вопросы лечения эпилепсии / Т.А. Литовченко // Здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 32–33.
- 25.Лобасюк Б.А. Применение сегментного описания ЭЭГ для разделения судорожной и фоновой активности / Б.А.Лобасюк // Вісник психіатрії та психофармакотерапії.- 2006.- №1(9).- С. 137-139.
- 26.М.П. Первак – Патологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозин-кінази. Досягнення Біології та Медицини. - 2017 №2 (30). – С.70-75.
- 27.М.П. Первак – Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітору тирозин-кінази / Досягнення Біології та Медицини.- 2018 №1(31).- С. 9-13.
- 28.Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Годлевский Л.С., Коболев Е.В., Мустяца В.Ф., Дроздова Г.А.// Одесса: КП ОГТ.- 2010.- 350 с.

- 29.Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр; 2000; 319 с.
- 30.Нейропротекция при эпилепсии / С.А. Чепурнов, Е.М. Сулейманова, М.В. Гуляев [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 2. – С. 55–71.
- 31.Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине / Н.К. Хобзей, Т.С. Мищенко, В.А. Голик, Н.А. Гондуленко // Міжнар. неврол. журн. – 2011. – № 5. – С.15–19.
- 32.Патогенез фармакорезистентной эпилепсии / С.М. Малышев, Т.М. Алексеева, В.А. Хачатрян, М.М. Галагудза // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018.- Т. 10, №4.- С. 79-87.
- 33.Первак М.П. Особливості кіндлінгової судомної активності за умов транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка на тлі застосування кетаміну. Досягнення Біології та Медицини. - 2019.№2 С.9-14.
- 34.Первак М.П. Особливості протисудомної дії активації мозочка за умов модуляції активності рецепторів PPAR γ типу на моделі кіндлінгових судом. Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м. Харків, 14-15 бер. 2019 р. м. Харків, 2019.- Т.2. - С.207.
- 35.Первак М.П. Особенности цикла бодрствование – сон у крыс с пентиленететразол (ПТЗ) – вызванным киндлингом в условиях транскраниальной стимуляции постоянным током // East European Science Journal (Польша). – 2019.- Т. 5(45), вип.6.- С. 21-24.
- 36.Первак М.П., Годлевський Л.С. – Особливості протисудомної дії електричних подразнень мозочка на тлі застосування акситинібу. Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м.Харків, 28-29 бер. 2018 р. м.Харків, 2018.- Т.2. - С.230.
- 37.Первак М.П., Годлевський Л.С. Протисудомний вплив транскраніального подразнення мозочка постійним струмом зростає на тлі інгібування тирозин-кінази. Актуальні проблеми біофізичної медицини: тези X міжнар. симп. 16-18 травня 2018 р. м.Київ, 2018. С. 52-53.
- 38.Первак М.П., Приболовец К.О., Заровна Г.О. Вплив транскраніальної стимуляції постійним струмом мозочка та діазепаму на судомну активність. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези наук.практ.конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова. м.Одеса, 19 квіт. 2018 р. Одеса, 2018. С. 28.
- 39.Первак М.П., Приболовец К.О., Латипов К.А., Біднюк К.А. Вплив транскраніального подразнення постійним струмом мозочка та кетаміну на пентиленететразол-викликані хронічні судоми. Сучасні теоретичні та

- практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18– 19 квітня 2019 року : тези доп. — Одеса : ОНМедУ, 2019. — С.21.
- 40.Первак М.П., Приболовец О.А. Особенности электрографических (ЭЭГ) изменений у крыс с пентилентетразоловым (ПТЗ) киндлингом в условиях применения транскраниальной стимуляции постоянным током (ТСПТ) мозжечка. Перспективы развития биологии, медицины и фармации: материалы VI междунар. научн. конф. молодых ученых, инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской мед. академией, г. Шымкент, Республика Казахстан, 7 - 8 дек. 2018 г., Вестник Южно-Казахстанской мед. Академии.-2018.- №4(84).- Т.II. С.34-35.
 - 41.Прищепа О.О. Вплив кортикостерону на розвиток довготривалого пентилентетразолового кіндлінга/ О.О.Прищепа// Вісник Вінницького нац. мед. університету.- 2014.- №2, Т.18.- С. 404-407
 - 42.Психіатричні аспекти епілепсії за даними реєстру епілепсії в Харківській та Закарпатській областях на 2017 рік/ А. Є. Дубенко, В. І. Смоланка, С. О. Сазонов і співав.// Український вісник психоневрології.- 2018. - Т.26, вип.4 (97) .- С.10-15.
 - 43.Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия/ В.К.Казимирко, В.И.Мальцев, В.Ю.Бутылин, Н.И.Горобец.- Морион, Киев, 2004, 160 с.
 - 44.Смірнов І.В. Особливості циклу неспання- сання у щурів на різних стадіях відтворення коразолового кіндлінгу// Одеський медичний журнал.- 2008.- №2.-С. 20- 22.
 - 45.Сперлинг М.Р. Эволюция хирургического лечения эпилепсии. Международная конференция. М. 2016; Глава 5.9: 439-450.
 - 46.Сравнительное исследование свойств гидрозолей серебра, полученных цитратным и цитрат- сульфатным методами / О. В. Дементьева, А. В. Мальковский, М. А. Филиппенко, В. М. Рудой// Коллоидный журнал 2008, том 70, № 5, с. 607-619.
 - 47.Стрельнікова Ю.С. Вплив рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів на кіндлінг-індуковану судомну активність / Ю.С. Стрельнікова // Інтегративна антропологія. - 2016. - № 1. - С. 65-68.
 - 48.Сырма Е. И. О.Размерозависимые морфофункциональные изменения кожи крыс при введении наночастиц серебра/ Е. И. Сырма, Т. М.Скобеева, В. О.Ульянов // Вісник проблем біології і медицини – 2014 – Вип. 3, Т.3 (112) С.284-287.
 - 49.Тодорів І.В. Лімбічна епілепсія – клініка, патогенез, лікування/ І.В.Тодорів, М.І.Пітик.- Івано- Франківськ, Місто НВ.- 2007.- 163 с.

50. Цимбалюк В.І. *Se.re.bellum*, або мозочок. В.І.Цимбалюк, В.Медведев, Ю.Сенчик.- Вінниця: Нова Книга, 2013.- 272 с.
51. Шандра А.А., Копьёва Н.В. Патологические механизмы развития спонтанной судорожной активности // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*.- 2008.- №2 (14).- С 7- 17.
52. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. *Киндлинг и эпилептическая активность*. – Одесса: Астропринт, 1999.- 270 с.
53. Шанько Г.Г. Грань между здоровьем и болезнями нервной системы и причины терапевтической резистентности эпилепсии у детей / Г. Г. Шанько // *Международ. неврологич. журн.* – 2009. – № 7. – С. 9–12.
54. Шанько Г.Г. Новые и традиционные препараты в лечении эпилепсии у детей: показания и эффективность / Г. Г. Шанько, Е. Н. Ивашина, В. Ф. Шанько // *Вісник епілептології*. – 2009. – № 1. – С. 82–90.
55. *Эпилепсия и функциональные состояния мозга*/ Р.Г.Биниауришвили, А.М.Вейн, Б.З.Гафуров, А.Р.Рахимджанов - М.: Медицина, 1985.- 239 с.
56. Abdallah D.M. Anticonvulsant potential of the peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist pioglitazone in pentylenetetrazole-induced acute seizures and kindling in mice / D.M. Abdallah // *Brain Res.* – 2010.- Vol. 1351.- P.246-253.
57. A comparison of the effects of transcranial direct current stimulation and caffeine on vigilance and cognitive performance during extended wakefulness/ McIntire L.K., McKinley R.A., Goodyear C., Nelson J. // *Brain Stimul.* 2014, 7, 499–507.
58. Activated brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in rat dorsal and ventral hippocampi following 10-day electroconvulsive seizure treatment / Sh. Enomoto, K.Shimizu, M.Nibuya et al.// *Neurosci.Lett.*- 2017.- Vol.660.- P.45-50
59. Acute changes in motor cortical excitability during slow oscillatory and constant anodal transcranial direct current stimulation / T.O.Bergmann, S.Groppa, M.Seeger et al.// *J. Neurophysiol.* 2009.- Vol.102.- P. 2303–2311.
60. Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats / S.C. Dhamne, D. Ekstein, Z. Zhuo, et al.// *Ann.Clin. Transl. Neurol.*- 2015.- Vol. 2.- P. 843-856.
61. After-effects of anodal transcranial direct current stimulation on the excitability of the motor cortex in rats / H.Koo, M.S.Kim, H.SWho// *Restorative Neurol. Neurosci.*- 2016.- Vol. 34, N5.- P. 859-868.
62. Amygdala electrical stimulation inducing spatial memory recovery produces an increase of hippocampal bdnf and arc gene expression / D.Marceron-Martinez, W.Almaguer-Melian, E.Alberti-Amador et al. // *Brain Res.Bull.*- 2016.- Vol. 124.-P.254-261.
63. Andrade C. Once- to twice-daily, 3-year domiciliary maintenance transcranial direct current stimulation for severe, disabling, clozapine-refractory continuous

- auditory hallucinations in schizophrenia / C. Andrade // *J ECT*.- 2013.- Vol. 29.- P.239–242.
64. Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression / M.V.Podda, S.Cocco, A.Mastrodonato et al. // *Scientific Reports* 6, Article number: 22180 (2016) doi:10.1038/srep22180.
65. Anticonvulsant and ameliorative effects of pioglitazone on cognitive deficits, inflammation and apoptosis in the hippocampus of rat pups exposed to febrile seizure/ H.A.Hussein, A.Moghimi, A.Roohbakhsh // *Iran J. Basic Med. Sci.* – 2019.- Vol. 22, N3.- P.267-276.
66. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy / D.Liebetanz, F.Klinker, D.Hering et al.// *Epilepsia*.- 2006.- Vol. 47.- P.1216–1224.
67. Antiepileptic effects of axitinib on pentylenetetrazol- induced kindling in rats / V.S.Chubach, T.N.Muratova, S.I.Myronenko, L.S.Godlevsky // *Epilepsia*.-2015.- Vol.56 (suppl.1).- p0142.
68. Anxiolytic and antidepressive effects of electric stimulation of the paleocerebellar cortex in pentylenetetrazol kindled rats / L.S.Godlevsky, T.N.Muratova, N.V.Kresyun, Gilles van Luijtelaar, A.M.L.Coenen // *Acta Neurobiologiae Experimental*.- 2014.- Vol.74.- P. 456-464.
69. Application of transcranial direct current stimulation in neurorehabilitation: the modulatory effect of sleep/ J.K. Ebajemito, L.Furlan, C.Nissen, A.Sterr // *Front. Neurol*. 2016.- Vol. 7:54. doi: 10.3389/fneur.2016.00054.
70. A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus / S.J.Tang, G.Reis, H.Kang et al.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2002.- Vol. 99.- P.467–472.
71. A rat model for measuring the effectiveness of transcranial direct current stimulation using fMRI / Y.Takano, T.Yokawa, A.Masuda et al.// *Neurosci Lett*.- 2011.- Vol. 491.- P.40–43.
72. Arousal, performance and absence seizures in rats / E.L.J.M.van Luijtelaar, S.J.van der Werf, J.M.H.Vossen, A.M.L.Coenen// *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*.- 1991.- Vol. 79, N5.- P.430-434.
73. Arrest of myelination and reduced axon growth when Schwann cells lack mTOR / D.L.Sherman, M.Krols, L-M.N.Wu et al.// *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.* – 2012.- Vol. 32.- P.1817–1825.
74. A systematic review on silver nanoparticles-induced cytotoxicity: Physicochemical properties and perspectives / M. Akter, T. Sikder , M. Rahman et al., // *J. Advanced Res*.-2018.- Vol. 9.- P.–1-16.

75. Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1(T315I) with a distinct binding conformation / T.Pemovska, E.Johnson, M.Kontro et al.// *Nature*.- 2015.- Vol. 519.-P. 102–105.
76. Axitinib inhibits retinal and choroidal neovascularization in in vitro and in vivo models/ A.Giddabasappa, K.Lalwani , R.Norberg et al.// *Experimental Eye Research*.- 2016.- Vol. 145.- P.373e379.
77. Axon terminal polarization induced by weak uniform DC electric fields: a modeling study / M.Arlotti, A.Rahman, P.Minhas, M.Bikson // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* - 2012.- P.4575–4578.
78. Bai H. DC electric stimulation upregulates angiogenic factors in endothelial cells through activation of VEGF receptors / H.Bai, J.V.Forrester, M.Zhao // *Cytokine*.- 2011.- Vol. 55.- P.110–115.
79. BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats/ S.Kuramoto, T.Yasuhara, T.Agari et al.// *Brain Res*.- 2011.- Vol.1368.- P. 281-289.
80. Bedard P., Sanes J.N. On a basal ganglia role in learning and rehearsing visual-motor associations / P.Bedard, J.N.Sanes // *NeuroImage*. – 2009.- Vol.47, N4.- P.1701–1710.
81. Bhargava P., Robinson M.O. Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: Current status / P.Bhargava, M.O.Robinson // *Curr. Oncol. Rep*.- 2011.-Vol. 13.- P. 103–111.
82. Biologically synthesized silver nanoparticles induce neuronal differentiation of SH-SY5Y cells via modulation of reactive oxygen species, phosphatases, and kinase signaling pathways / A.A.Dayem, B.Kim, S.Gurunathan et al.// *Biotechnol. J.* – 2014.- Vol. 9.- P. 934–943.
83. Bolzoni F. Subcortical effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the rat / F.Bolzoni, M.Baczyk, E.Jankowska // *J. Physiol*.- 2013.- Vol. 15, N591.- P.4027–4042.
84. Bostan A.C. The basal ganglia communicate with the cerebellum / A.C.Bostan, R.P.Dum, P.L.Strick // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 2010.- Vol.107, N18.- P.8452–8456.
85. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review/ L.Iughetti, L.Lucaccioni, F.Fugetto et al. // *Neuropeptides* .- 2018.- Vol.72.- P.23-29.
86. Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults / J.Ladenbauer, N.Külzow, S.Passmann et al.// *Neuroimage*.- 2016.- Vol. 142.- P. 311–323.
87. Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice / M.Cambiaghi, S.Velikova, J.J.Gonzalez-Rosa et al.// *Eur. J. Neurosci.* – 2010.- Vol. 31.- P.704–709.

88. Burnstock G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling / G. Burnstock // *Pharm. Reviews.* - 2006. - Vol. 58 № 1. - P. 58-86.
89. CaMKII triggers the diffusional trapping of surface AMPARs through phosphorylation of stargazing / P. Opazo, S. Labrecque, C.M. Tigaret et al. // *Neuron.* - 2010. - Vol. 67. - P. 239-252.
90. Cariou B. Thiazolidinediones and PPARgamma agonists: time for a reassessment / B. Cariou, B. Charbonnel, B. Staels // *Trends Endocrinol. Metab.* - 2012. - Vol. 23. - P. 205-215.
91. Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats / D. Mieke, A. Wrede, W. Schultz-Schaeffer et al. // *Neurol. Res.* - 2013. - Vol. 35, N10. - P. 1029-1037.
92. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects / A. Rahman, D. Reato, M. Arlotti et al. // *J. Physiol.* - 2013. - Vol. 591. - P. 2563-2578.
93. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models / J. Simon, F. Pelletier, C. Ciccheretti // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* - 2015. - Vol. 18(2): pyu047. doi: [10.1093/ijnp/pyu047](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu047)
94. Cerebellar direct current stimulation modulates pain perception in humans / T. Bocci, E. Santarcangelo, B. Vannini et al. // *Restor. Neurol. Neurosci.* - 2015. - Vol. 33, N5. - P. 597-609.
95. Cerebellar modulation of human associative plasticity / M. Hamada, G. Strigaro, N. Murase et al. // *J. Physiol.* - 2012. - Vol. 590, N10. - P. 2365-2374.
96. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory / R. Ferrucci, S. Marceglia, M. Vergari et al. // *J. Cogn. Neurosci.* - 2008. - Vol. 20, N9. - P. 1687-1697.
97. Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease / R. Ferrucci, T. Bocci, F. Cortese et al. // *Cerebellum & Ataxias.* - 2016. - Vol. 3, N16, DOI: [10.1186/s40673-016-0054-2](https://doi.org/10.1186/s40673-016-0054-2)
98. Cerebellar transcranial direct current stimulation interacts with BDNF Val66Met in motor learning / R. der Viet, Z. D. Jonker, S. C. Louwen et al. // *Brain Stim.* - 2018. - Vol. 11, N4. - P. 759-771.
99. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness / R. Ferrucci, G. Giannicola, M. Rosa et al. // *Cognit. Emot.* - 2009. - Vol. 26, N5. - P. 786-799.
100. Chan C.Y., Nicholson C. Modulation by applied electric fields of Purkinje and stellate cell activity in the isolated turtle cerebellum / C.Y. Chan, C. Nicholson // *J. Physiol.* - 1986. - Vol. 371. - P. 89-114.

101. Chubach V.S., Pervak M.P., Nenova O.N., Prybolovetz K.O., Godlevsky L.S. Cerebellar suppression of pentylenetetrazol (PTZ)-kindled seizures is increased by tyrosine-kinase inhibition. *Neuronus* 2018: abstr. of IBRO Neuroscience Forum, April 21-22, 2018, Krakow, Poland, 2018.- P. 125.
102. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions / A.R.Brunoni, M.A.Nitsche, N.Bolognini et al.// *Brain Stimul.*- 2012.- Vol. 5.- P.175–195.
103. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial / B.I.Rini, B.Escudier, P. Tomczak et al., // *Lancet.* 2011.- Vol. 378.- P. 1931–1939.
104. Controlling cell behavior electrically: current views and future potential / C.D.McCaig, A.M.Rajnicek, B.Song, M.Zhao // *Physiol Rev.*- 2005.- Vol. 85.- P.943–978.
105. Cathodal transcranial direct current stimulation affects seizures and cognition in fully amygdala-kindled rats / T.Kamida, S.Kong, N.Eshima, M.Fujiki// *Neurol. Res.* – 2013.- Vol.35, N6.- P.:602-607.
106. Cerebellar output controls generalized spike-and-wave discharge occurrence / L.Kros, O.H.Eelkman Rooda, J.K.Spanke et al.// *Ann. Neurol.* – 2015.- Vol. 77.-P.1027–1049.
107. Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates the effect of cerebellar transcranial magnetic stimulation on the excitability of spinal reflex / MatsugiA., OkadaY.// *Neurosci. Res.* – 2019.- pii: S0168-0102(18)30317-1. doi: 10.1016/j.neures.2019.01.012.
108. Compensatory cortical mechanisms in Parkinson’s disease evidenced with fMRI during the performance of pre-learned sequential movements / R.Mallol, Barros- A.Loscertales, M.Lopez et al.// *Brain Res.* – 2007.- Vol.1147.- P.265–2671.
109. Computational model of cerebellar transcranial direct current stimulation / M.Parazzini, E.Rossi, R.Ferrucci et al.// *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*- 2013.- Vol.2013.- P.237–240.
110. Conditional deletion of TrkC does not modify limbic epileptogenesis / A.S.Leonard, R.S.Puranam, J.Helgager et al. // *Epilepsy Res.*- 2012.- Vol.102, N1-2.- P. 126-130.
111. Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus / A.Y.Kabakov, P.A.Muller, A.Pascual-Leone et al.// *J. Neurophysiol.* – 2012.- Vol. 107.- P. 1881–1889.
112. Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway/ J. Jaworski, S.Spangler, D.P.Seeburg et al. // *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.*- 2005.- Vol. 25.- P.11300–11312.

113. Davis R. Cerebellar stimulation for seizure control. In: Lozano A.M., Gildenberg R.R., Tasker R.R., editors. *Textbook of Stereotactic And Functional Neurosurgery*. 1st ed. Heidelberg: Springer-Verlag.- 2009.- p. 2823–2837.
114. Deep brain stimulation and drug-resistant epilepsy: a review of the literature / N. Zangiabadi, L.D.Ladino, F.Sina et al.// *Front. Neurol.*- 2019; 10: [601.10.3389/fneur.2019.00601](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00601)
115. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P.Kwan, A.Arzimanoglou, A.T.Berg, et al.// *Epilepsia.* – 2010.- Vol. 51, N6.- P.1069-1077.
116. Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls / L.Frase, P.Selhausen, L.Krone et al.// *Brain Stimulation.*- 2019.- Vol.12, N3.- Pages 674–683.
117. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning / B.Fritsch, J.Reis, K.Martinowich et al.// *Neuron.*- 2010.- Vol. 66.- P.198–204.
118. Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep / L.Nobili, M.Ferrara, F.Moroni et al. // *Neuroimage.*- 2011.- Vol.58.-P. 612–619.
119. Doeltgen S.H. Anodal direct current stimulation of the cerebellum reduces cerebellar brain inhibition but does not influence afferent input from the hand or face in healthy adults / S.H.Doeltgen, J.Young, L.V.Bradnam // *Cerebellum (London, England).*- 2016.- Vol.15, N4.- P.466–474.
120. Does cerebellar non-invasive brain stimulation affect corticospinal excitability in healthy individuals? A systemic review of literature and meta-analysis / S.Behrangrad, M.Zoghi, D.Kidgell, S. Jaberzadeh // *Neurosci. Letters.*- 2019.- Vol. 706.- P. 128-139
121. Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project, respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei / Y.Ikai, M.Takada, Y.Shinonaga, N.Mizuno // *Neuroscience.* – 1992.- Vol.51, N3.- P.719–728.
122. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex / M.A.Nitsche, C.Lampe, A.Antal et al.// *Eur. J. Neurosci.* – 2006.- Vol. 23.- P.1651–1657.
123. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures / F.Velasco, J.D.Carrillo-Ruiz, F.Brito et al.// *Epilepsia.* -2005.- Vol.46. - P.1071–1081.
124. Dynamicsofepidemiologicalindicationsofepilepsy prevalence, morbidityanddisabilityamongchildreninKharkivregion, Ukraine / T. A. Litovchenko,A. E. Dubenko, O.Yu. Sukhonosova, A.A. Voitiuk // *Arch. Neurol*

- & *Neurosci.*- 2019.- Vol. 3(2) ANN. MS.ID.000556. DOI: 10.33552/ANN.2019.03.000556.
125. Effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on cerebellar-brain inhibition in humans: a systemic evaluation / G.Batsikadze, Z.Rezaee, D.I. Chang et al. // *Brain Stimulation.*- 2019.- pii: S1935-861X(19)30201-3. doi: 10.1016/j.brs.2019.04.010
126. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression / L. Gedge, A.Beaudoin, L.Lazowski et al.// *Front. Psychiatry*, 2012.- Vol. 24;3:12. doi: 10.3389/fpsy.2012.00012.
127. Effect of silver nanoparticles on mitogen-activated protein kinases activation: Role of reactive oxygen species and implication in DNA damage / Rinna A., Magdolenova Z., Hudecova A. et al. // *Mutagenesis.*- 2015.- Vol. 30.-P. 59–66.
128. Effects of developmental exposure to silver in ionic and nanoparticle form: A study in rats/ M.Charehsaz, K.S.Hougaard, H.Sipahi et al.// *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.*- 2016.- Vol.24:24 DOI 10.1186/s40199-016-0162-9
129. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures/ L.S. Godlevskly, O.M. Nenova, M.P. Pervak, et al.// *Neurophysiology.*- 2017.- Vol. 49, No. 4.- P. 272–275.
130. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro / M.Bikson, M.Inoue, H.Akiyama et al.// *J. Physiol.*- 2004.- Vol. 557.- P.175–190.
131. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors / M.Zhao,H.Bai, E.Wang et al.// *J Cell Sci.* – 2004.- Vol. 26; 117(Pt 3).- P. 397–405.
132. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects against cerebral ischemic injury by PPAR γ upregulation / B.Liu, Y.Zhang, Y.Jiang et al.// *Neurol. Res.*- 2017.- Vol. 39, N1.- P.23-29.
133. Ellenbroek B., Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race?/ B.Ellenbroek, J.Youn // *Dis. Model Mech.*- 2016 Oct 1; 9(10): 1079–1087.
134. Enhancement of brain activation during trial-and-error sequence learning in early PD / M.J.Mentis, V.Dhawan, T.Nakamura et al.// *Neurology.*- 2003.- Vol.60, N4.- P.:612–619.
135. Enhancement of selective attention by tDCS: Interaction with interference in a Sternberg task / Gladwin T.E., den Uyl T.E., Fregni F.F., Wiers R.W.// *Neurosci. Lett.* – 2012.- Vol. 512.- P. 33–37.
136. Ephaptic coupling of cortical neurons / C.A.Anastassiou, R.Perin, H.Markram, C.Koch // *Nat. Neurosci.*- 2011.- Vol. 14.- P.217–223.

137. Erkec Ö.E., Arihan O. Pentylentetrazole kindling epilepsy model / Ö.E. Erkec, O. Arihan // *Epilepsia*.- 2015.- Vol.21, N1.- P.6-12.
138. Erosion of the chronic myeloid leukaemia stem cell pool by PPAR γ agonists / S.Prost, F.Relouzat, M.Spentchian et al.// *Nature*.- 2015.- Vol.525.- P.380–383.
139. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach / A.K.Ngugi, C.Bottomley, I.Kleinschmidt et al.// *Epilepsia*.- 2010.- Vol.51, N5.- P.883-890.
140. Evaluation of local electric fields generated by transcranial direct current stimulation with an extracephalic reference electrode based on realistic 3D body modeling / C.H.Im, J.H.Park, M.Shim et al. // *Phys. Med. Biol.*- 2012.- Vol. 57.- P.2137–2150.
141. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production / M.Wirth, R.A.Rahman, J.Kuenecke et al.// *Neuropsychologia*.- 2011.- Vol. 49.-P. 3989–3998.
142. Electrical stimulation of the frontal cortex enhances slow-frequency EEG activity and sleepiness / A.D’Atri, E.De Simoni, M.Gorgoni et al.// *Neuroscience*.- 2016.- Vol. 324.- P. 119–130.
143. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of “return” electrode’s position and size / M.Bikson, A.Datta, A.Rahman, J.Scaturro // *Clin. Neurophysiol.* – 2010.- Vol.121.- P. 1976–1978.
144. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) / J.T.Nelson, R.A.McKinley, E.J.Golob et al. // *Neuroimage*. – 2014.- Vol.85.-P. 909–917.
145. Exposure to silver nanoparticles induces oxidative stress and memory deficits in laboratory rats / L.Hritcu, M.Stefan, L.Ursu // *Cent. Eur. J. Biol.*- 2011.-Vol.6(4).- P. 497-509.
146. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma / S.A.Kliwer, S.S.Sundseth, S.A.Jones et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 1997.- Vol. 94.- P. 4318–4323.
147. Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation / C.Lustenberger, M.R.Boyle, S.Alagapan et al.// *Curr. Biol*. 2016.- Vol.26.- P. 2127–2136.
148. Fisher R.S., Velasco A.L. Electrical brain stimulation for epilepsy /R.S.Fisher, A.L.Velasco // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014.- Vol.10.- P.261-270.
149. Frequency-dependent effects of oscillatory-tDCS on EEG oscillations: A study with better oscillation detection method (BOSC) / A.D’Atri, E.De Simoni, M.Gorgoni et al.// *Arch. Ital. Biol.* – 2015.- Vol.153.-P. 124–134.

150. Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex / R.Kanai, L.Chaieb, A.Antal et al.// *Curr. Biol.*- 2008.- Vol. 18.-P. 1839–1843.
151. Fröhlich F., McCormick D.A. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity / F.Fröhlich, D.A.McCormick // *Neuron.*- 2011.- Vol. 67.- P. 129–143.
152. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions/ Trullas R., Skolnick P.// *Eur.J.Pharmacol.* – 1990.- Vol.185, N1.- P.1-10.
153. Fyn tyrosine kinase is required for normal amygdala kindling / D.P.Cain, S.G.Grant, D.Saucier et al.// *Epilepsy Res.*- 1995.- Vol.22, N2.- P.107-114.
154. Giompres P., Delis F. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice / P.Giompres, F.Delis // *Cerebellum (London, England).* – 2005.- Vol.4, N2.- P.105–111.
155. Godlevsky L.S., Kresyun N.V., Son H.O., Godovan V.V., Nenova O.N., Pervak M.P., Godlevska T.L., Bidnyuk K.A., Prybolovets T.V. Retina Protection with Cerebellum Activation in Experimental Diabetes and Translational Perspectives. In: *Development of the Cerebellum, Clinical and Molecular Perspectives*, Severina Fabbri (Editor). Nova Science Publishers Inc., New York, USA. 2018. P. 147-173.
156. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Pervak M.P., Prybolovets T.V., Bidnyuk K. A. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylentetrazole-induced seizures. *Neurophysiology.* - 2017, Vol. 49, N 4.- P. 272–275, doi.org/10.1007/s11062-017-9681-3
157. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Voropay T.I., Prybolovets N.V., Pervak M.P. Electrical stimulation of cerebellar vermis induces absence epilepsy-like EEG activity in penicillin treated cats. XXIII World Congress of Neurology: Abstr. of conf., Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017.- *J. Neurol. Sci.*- 2017.- Vol.381 (Suppl.).- P. 694.
158. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Peroxisomal proliferator-activated γ -receptors: participation in the anti-seizure effects of transcranial DC stimulation of the cerebellum / L.S. Godlevsky, M.P. Pervak// *Neurophysiology.*- Vol. 51, No. 1, January, 2019.- P.25-28.
159. Good vibrations: Oscillatory phase shapes perception / T.Neuling, S.Rach, S.Wagner et al. // *Neuroimage.*- 2012.- Vol. 63.-P. 771–778.
160. Groiss S.J., Ugawa Y. Cerebellum / S.J.Groiss, Y.Ugawa // *Handb. Clin. Neurol.*- 2013.- Vol.116.- P.643–653.
161. Gscwind M., Seek M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy / M.Gscwind, M.Seek// *Expert.Rev.Neother.*- 2016.- Vol. 16, N12).- P.427-1441.

162. Hormesis effects of silver nanoparticles at non-cytotoxic doses to human hepatoma cells / Z.H.Jiao, M.Li, Y.X.Feng et al.// PLoS ONE.- 2014.- Vol.9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.010256>.
163. High hypnotizability impairs the cerebellar control of pain / T.Bocci, D.Barloscio, L.Parenti et al.// Cerebellum (London, England).- 2016; doi:10.1007/s12311-016-0764-2.
164. Higher Seizure Susceptibility and Enhanced Tyrosine Phosphorylation of *N*-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit 2B in *fyn* Transgenic Mice/ N.Kojima, H.Ishibashi, K.Obata, E.R.Kandel// Learn Mem.- 1998.- Vol. 5, N6.- P. 429–445.
165. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?/ N.Lang, H.R.Siebner, N.S.Ward et al.// Eur. J. Neurosci. – 2005.- Vol. 22.- P.495–504.
166. How we fall asleep: Regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset / C.Marzano, F.Moroni, M.Gorgoni et al.// Sleep Med. – 2013.- Vol.14.- P.1112–1122.
167. Humpel C. Regulation of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA and protein at the cellular level in pentylentetrazol-induced epileptic seizures/ C. Humpel, C. Wetmore, L.Olson // Neuroscience.- 1993.- Vol.53, N4.- P. 909-918
168. Hurley M.J. Markers for dopaminergic neurotransmission in the cerebellum in normal individuals and patients with Parkinson's disease examined by RT-PCR / M.J.Hurley, D.C.Mash, P.Jenner // Eur. J. Neurosci.- 2003.- Vol.18, N9.- P. 2668–2672.
169. Hyperpolarization induces a long-term increase in the spontaneous firing rate of cerebellar Golgi cells / C.A.Hull, Y.Chu, M.Thanawala, W.G.Regehr // J. Neurosci. – 2013.- Vol.33, N14.- P.5895–5902.
170. Impact of NMDA Receptor Overexpression on Cerebellar Purkinje Cell Activity and Motor Learning/ E.Gulliano, M.Schonewille, S.Peter et al.// eNeuro.- 2018.- Vol. 5(1): doi: [10.1523/ENEURO.0270-17.2018](https://doi.org/10.1523/ENEURO.0270-17.2018)
171. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice / L.D.Pozzo-Miller, W.Gottschalk, L.Zhang et al.// J. Neurosci. – 1999.- Vol. 19.- P.4972–4983.
172. Indomethacin treatment prior to pentylentetrazole-induced seizures downregulates the expression of *il1b* and *cox2* and decreases seizure-like behavior in zebrafish larvae / P.G. Barbalho, I.Lopes - Cendes, C.V.Maurer - Morelli et al.// BMC Neurosci.- 2016.- Vol. 17:12; DOI [10.1186/s12868-016-0246-y](https://doi.org/10.1186/s12868-016-0246-y)

173. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation / K.Monte-Silva, M.F.Kuo, S.Hessenthaler et al. // *Brain Stimul.*- 2013.- Vol. 6.- P.424–432.
174. Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity / U.Voss, R.Holzmann, A.Hobson et al.// *Nat. Neurosci.* – 2014.- Vol. 17.- P. 810–812.
175. Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: A study using electroencephalographic power spectrum analysis / H.Maeoka, A.Matsuo, M.Hiyamizu et al. // *Neurosci. Lett.* – 2012.- Vol. 512.- P. 12–16.
176. Involvement of PPAR γ in the Anticonvulsant Activity of EP-80317, a Ghrelin Receptor Antagonist / C.Lucchi, A.M.Costa, C.Giordano et al.// *Front. Pharmacol.* -2017.- Vol.8:676. doi: 10.3389/fphar.2017.00676
177. Involvement of PPAR receptors in the anticonvulsant effects of a cannabinoid agonist, WIN 55,212-2. / B. Payandemehr, A. Ebrahimi, R. Gholizadeh et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry.*- 2015.- Vol.3.- P.140-145.
178. Jacobson L. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review / L.Jacobson, M.Koslowsky, M.Lavidor // *Exp. Brain Res.*- 2012.- Vol. 216.- P. 1–10.
179. Jefferys, J.G. Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices / J.G.Jefferys // *J. Physiol.* – 1981.- Vol. 319.-P. 143–152.
180. Jung M.E. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: recent developments / M.E.Jung, H.Lal, M.B.Gatch // *Neurosci. Biobehav. Rev.*- 2002.- Vol. 26, N4.- P. 429–439.
181. Kellinghaus C., Loddenkemper T.Double-blind, randomized controlled study of bilateral cerebellar stimulation / C. Kellinghaus, T.Loddenkemper // *Epilepsia.* – 2006.- Vol. 47.- P.1247.
182. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review/ N.D.Iadorola, M.J.Niciu, E.M.Richards et al.// *Ther. Adv. Chronic. Dis.*- 2015.- Vol. 6, N3.-P. 97–114.
183. Kinetics of Mg²⁺ unblock of NMDA receptors: implications for spike-timing dependent synaptic plasticity / B.M.Kampa, J.Clements, P.Jonas, G.J.Stuart // *J. Physiol.*- 2004.- Vol. 556.- P.337–345.
184. Kishore A., Popa T. Cerebellum in levodopa-induced dyskinesias: the unusual suspect in the motor network / A.Kishore, T.Popa // *Front. Neurol.*- 2014.- Vol.5.- P.157-172.
185. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions/ P.Kwan, M.J.Brodie // *Expert Rev. Neurother.* -2006.- Vol. 6.- P.397–406.

186. Kwan P. Drug-resistant epilepsy / P.Kwan, S.C.Schachter, M.J.Brodie // *N. Engl. J. Med.* – 2011.- Vol.365, N10.- P. 919-926.
187. Lamy J.C., Boakye M. BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans / J.C.Lamy, M.Boakye // *J. Neurophysiol.*- 2013.- Vol. 110.- P.109–116.
188. Laplante M., Sabatini D.M.mTOR signaling in growth control and disease / M.Laplante, D.M. Sabatini // *Cell.*- 2012.- Vol. 149.- P.274–293.
189. Lestaurtinib (CEP-701) attenuates “second-hit” kainic acid –induced seizures following early life hypoxic seizures / M.Obeid, E.C.Rosenberg, P.M.Klein, F.E.Jensen // *Epilepsy Res.* – 2014.- Vol. 108.- P. 806–810.
190. Liu G. Antiseizure effects of TrkB kinase inhibition/ G.Liu, R.J.Kotloski, J.O.McNamara // *Epilepsia.*- 2014.- Vol.55, N8. - P. 1264-1273.
191. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain / M.B. Müller, N.Toschi, A.E. Kresse et al., 2000 // *Neuropsychopharmacology.*- 2000.- Vol.23.- P. 205–215.
192. Long-term, targeted delivery of GDNF from encapsulated cells is neuroprotective and reduces seizures in the pilocarpine model of epilepsy/ Paolane G., Falcicchia C., Lovisari F.et al. // *J.Neurosci.*-2019.- Vol. 39(11).- P.2144-2156.
193. Loscher W.Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs / W.Loscher // *Seizure.*- 2011.- Vol. 20, N5.- P.359-368.
194. Lüttjohann A. A revised Racine’s scale for PTZ-induced seizures in rats / A.Lüttjohann, P.F.Fabene, G.van Luijtelaar // *Physiol. Behav.* – 2009.- Vol.98, N5. – P.579-586.
195. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans / Y.Ugawa, Y.Uesaka, Y.Terao et al. // *Ann. Neurol.* – 1995.- Vol.37, N6.- P.703–713.
196. McCaig C.D. Neurotrophins enhance electric field-directed growth cone guidance and directed nerve branching / C.D.McCaig, L.Sangster, R.Stewart // *Dev. Dyn.*- 2000.- Vol. 217.- P.299–308.
197. McLaren M.E.The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: a brief review / M.E. McLaren, N.R. Nissim, A.J. Woods // *Brain Stimul.*- 2018.- Vol.11, N1.- P. 52–58.
198. McLaughlin S., Poo M.M. The role of electro-osmosis in the electric-field-induced movement of charged macromolecules on the surfaces of cells / S.McLaughlin, M.M.Poo // *Biophys. J.*- 1981.- Vol. 34.- P.85–93.
199. Melchitzky D.S., Lewis D.A.Tyrosine hydroxylase- and dopamine transporter-immunoreactive axons in the primate cerebellum. Evidence for a

- lobular- and laminar-specific dopamine innervations / D.S.Melchitzky, D.A.Lewis // *Neuropsychopharmacology*.- 2000.- Vol.22, N5.- P.466–472.
200. Menendez-Gutierrez M.P. Biology and therapeutic applications of peroxisome proliferator-activated receptors / M.P.Menendez-Gutierrez, T.Roszer, M.Ricote // *Curr. Top. Med. Chem.*- 2012.- Vol. 12.- P. 548–584.
201. Metabolic activity of cerebellar and basal ganglia-thalamic neurons is reduced in parkinsonism / A.S.Rolland, M.T.Herrero, V.Garcia-Martinez et al. // *Brain*.- 2007.- Vol.130(Pt 1).- P.265–275.
202. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning / L. Minichiello // *Nat. Rev. Neurosci.*- 2009.- Vol. 10.- P.850–860.
203. Modelling the electric field and the current density generated by cerebellar transcranial DC stimulation in humans / M.Parazzini, E.Rossi, R.Ferrucci et al.// *Clin. Neurophysiol.* – 2014.- Vol.125, N3.- P.577–584.
204. Models of seizures and epilepsy, 2^d Edition / A.Pitkanen, P.Buckmaster, A.S.Galanopoulou, S.L.Moshé, (Eds) //Elsevier Inc., 2017. - pp.1151.
205. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation / G.Jayaram, B.Tang, R.Pallegadda et al.// *J Neurophysiol*.- 2012.- Vol.107, N11.- P.2950–2957.
206. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation / J.M.Galea, G.Jayaram, L.Ajagbe, P.Celnik//*J.Neurosci*.- 2009.- Vol.29, N28.- P.9115–9122.
207. Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man / Y.Ugawa, B.L.Day, J.C.Rothwell et al.// *J. Physiol.* – 1991.- Vol.441.- P.57–72.
208. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation / C.J.Stagg, J.O’Shea, Z.T.Kincses et al.// *Eur. J. Neurosci*.- 2009.- Vol. 30.- P.1412–1423.
209. Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation / F.Ranieri, M.V.Podda, E.Riccardi et al. // *J. Neurophysiol*.- 2012. – Vol. 107. - P.1868–1880.
210. Modulation of total sleep time by transcranial direct current stimulation (tDCS) / L.Frase, H.Piosczyk, S.Zittel et al. // *Neuropsychopharmacology*.- 2016.- Vol. 41.- P. 2577–2586.
211. Moliadze V. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes / V.Moliadze, A.Antal, W.Paulus // *Clin. Neurophysiol*.- 2010.- Vol.121.- P.2165–2171.
212. Moreira B.P. Molecular mechanisms controlled by mTOR in male reproductive system /, P.F. Oliveira, M.G. Alves // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019.- Vol. 20. - 1633; doi:10.3390/ijms20071633

213. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt /K.E. O'Reilly, F.Rojo, Q.-B. She et al.// DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2925 Published February 2006.
214. mTORC2 promotes type I insulin-like growth factor receptor and insulin receptor activation through the tyrosine kinase activity of mTOR/ Y.Yin, H.Hua, M.Li, et al. // Cell Res.- 2016.- Vol. 1.- P. 46-65.
215. mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis/ R.Citaro, A.Leo, A.Constanti et al.// Pharm.Reserach.- 2016.- Vol.107.- P. 333-343.
216. mTOR signaling in the hippocampus is necessary for memory formation/ P.Bekinschtein, C.Katche, L.N.Slipczuk et al. // Neurobiol Learn Mem. -2007.- Vol. 87.- P.303–307.
217. Mycielska M.E., Djamgoz M.B. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease / M.E.Mycielska, M.B.Djamgoz // J. Cell Sci. – 2004.- Vol. 117.- P.1631–1639.
218. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study / M.Rango, F.Cogiamanian, S.Marceglia et al.// Magn. Reson. Med. – 2008.- Vol.60, N4.- P.782–789.
219. Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations / Antonenko D., Diekelmann S., Olsen C. et al.// Eur. J. Neurosci. -2013.- Vol. 37.- P. 1142–1151.
220. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): a review / L.Wang, B.Waltenberger, E.M.Pfersch-Wenzig et al. // Biochem. Pharmacol.- 2014.- Vol.92.- P. 73–89.
221. Neal A.P., Guilarte T.R. Molecular neurobiology of lead (Pb(2+)): effects on synaptic function / A.P.Neal, T.R.Guilarte // Mol. Neurobiol. – 2010.- Vol. 42.- P.151–160.
222. Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease / T.Wu, L.Wang, M.Hallett et al. // Brain.- 2010.- Vol.133(Pt 8).- P.2394–2409.
223. Neural signature of tDCS, tPCS and their combination: Comparing the effects on neural plasticity / A.Thibaut, C.Russo, L.Morales-Quezada et al. // Neurosci. Lett.- 2017.- Vol. 637.-P. 207–214.
224. Neuronal activity alters BDNF–TrkB signaling kinetics and downstream functions / W. Guo, Y. Ji, S.Wang et al.// J. of Cell Science.- 2014.- Vol. 127.-P. 2249–2260.
225. New insights into the role of peroxisome proliferator-activated receptors in regulating the inflammatory response after tissue injury / M.D.Neher, S.Weckbach, M.S.Huber-Lang, P.F.Stahel // PPAR Res.- 2012: 728461.

226. Nigral degeneration correlates with persistent activation of cerebellar Purkinje cells in MPTP-treated monkeys / P.Heman, C.Barcia, A.Gomez et al.// *Histol. Histopathol.* – 2012.- Vol.27, N1.- P.89–94.
227. Nitsche M.A., Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans / M.A.Nitsche, W.Paulus // *Neurology.*- 2001.- Vol. 57.- P.1899–1901.
228. Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper / G.Grimaldi, G.P.Argyropoulos, A.Boehringer et al.// *Cerebellum (London, England).* -2014.- Vol.13, N1.- P.121–138.
229. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain / G.Ardolino, B.Bossi, S.Barbieri, A.Priori // *J. Physiol.* – 2005.- Vol. 568.-P. 653–663.
230. Ordek G. Differential effects of ketamine/xylazine anesthesia on the cerebral and cerebellar cortical activities in the rat/ G.Ordek, J.D. Groth, M.Sahin // *J. Neurophysiol.*- 2013.- Vol. 109. - P. 1435–1443.
231. Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans / A.Antal, E.T.Varga, T.Z.Kincses et al. // *Neuroreport.*- 2004.- Vol. 15.- P. 1307–1310.
232. Ostendorf A.P., Wong M. mTOR Inhibition in Epilepsy: Rationale and Clinical Perspectives / A.P. Ostendorf, M. Wong // *CNS Drugs.* – 2015.- Vol. 29, N2.- P. 91–99.
233. O'Sullivan S.E. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: an update and review of the physiological relevance / S.E.O'Sullivan // *WIREs Membr. Transp. Signal.*- 2012.- Vol. 2.- P. 17–25.
234. O'Sullivan S.E. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors / S.E.O'Sullivan // *Br. J. Pharmacol.*- 2007.- Vol. 152.- P. 576–582.
235. O'Sullivan S.E. An update on PPAR activation by cannabinoids / S.E.O'Sullivan // *Brit. J. Pharmacol.*- 2016.- Vol. 173, N12.- P. 1899-1910.
236. Panagopoulos N.T. Dopaminergic innervation and binding in the rat cerebellum / N.T.Panagopoulos, G.C.Papadopoulos, N.A.Matsokis// *Neurosci. Lett.* – 1991.- Vol.130, N2.- P.208–212.
237. Papp A. The ionic mechanism of the pentylenetetrazol convulsions/ A.Papp., O.Feher, L.Erdelyi // *Acta Biologica Hungarica* 1987.- Vol.38(3-4):349-61.
238. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans / G.Batsikadze, V.Moliadze, W.Paulus et al.// *J. Physiol.* – 2013.- Vol.591, N7.- P.1987–2000.
239. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy / Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al.// *Neurology.*- 2012.- Vol. 78.-P.1548–1554.

240. Paxinos G., Watson C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Sydney, Academic Press Inc., 1998.
241. Pentylenetetrazol-induced seizures and kindling: changes in free fatty acids, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activity / V.Erakovic, G.Zupan, J.Varljen, A.Simonic// *Neurochem. Int.*- 2003.- Vol. 42, N2.- P. 173-178.
242. Pentylenetetrazole kindling affects sleep in rats/ M.Schilling, W.Wetzel, G.Grecksch, A.Becker // *Epilepsia.*- 2006.- Vol. 47(12).-P.2075-2082.
243. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist inhibits the mammalian target of rapamycin signaling pathway and has a protective effect in a rat model of status epilepticus / Y.Z. San, Y. Liu, Y. Zhang, et al.// *Molecular medicine reports.*- 2015.- Vol.12, N2.- P. 1877-1883.
244. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability / D.Liebetanz, M.A.Nitsche, F.Tergau, W.Paulus // *Brain.*- 2002.- Vol. 125.- P.2238–2247.
245. Pharmacological inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway suppresses acquired epilepsy / X. Huang, H.Zhang, J.Yang et al.// *Neurobiol. Dis.*– 2010.- Vol.40.-P.193–199.
246. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, suppresses rat prostate carcinogenesis / S.Suzuki, Y.Mori, A.Nagano et al.// *Int.J.Mol. Sci.*- 2016 Dec 10;17(12). pii: E2071.
247. Pioglitazone inhibition of lipopolysaccharide-induced nitric oxide synthase is associated with altered activity of p38 MAP kinase and PI3K/Akt./ B.Xing, T.Xin, R.L.Hunter, G.Bing // *J. Neuroinflammation* .- 2008.- Vol.5.-P.4-10.
248. Pitkänen A., Engel J. Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers / A.Pitkänen, J.Jr.Engel // *Neurotherapeutics*. – 2014.- Vol.11, N2.- P.231-241.
249. PI3K promotes voltage-dependent calcium channel trafficking to the plasma membrane/ P.Viard, A.J.Butcher, G.Halet et al.// *Nat. Neurosci.*- 2004.- Vol. 7.- P.939–946.
250. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation / C.J.Stagg, J.G.Best, M.C.Stephenson et al.// *J. Neurosci.* – 2009.- Vol.29, N16.- P.5202–5206
251. Polyethylenimine- functionalized silver nanoparticle-based co-delivery of paclitaxel to induce HepG2 cell apoptosis / Y.Li, M.Guo, Z.Lin et al. // *Int. J. Nanomed.*- 2016.- Vol.11.-P.6693–702.
252. Possible involvement of PPAR- γ receptor and nitric oxide pathway in the anticonvulsant effect of acute pioglitazone on pentylenetetrazole-induced

- seizures in mice/ M.R.Ababi, M.Javadi-Paydar, B.Delfan, A.R.Dehpour// *Epilepsy Res.*- 2012.- Vol. 101, N1-2.- P. 28-35.
253. Poulsen L. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism / L.Poulsen, M.Siersbaek, S.Mandrup // *Semin. Cell Dev. Biol.*- 2012.- Vol. 23.- P. 631–639.
254. PPAR- γ Agonists As Antineoplastic agents in cancers with dysregulated IGF/ V.Vella, M.L.Nicolosi, S.Giuliano et al.// *Axis.Front. Endocrinol.*-2017.- Vol. 8:31.doi: 10.3389/fendo.2017.00031
255. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study / D.Keese, F.Padberg, E.Reisinger et al.// *Neuroimage.*- 2011.- Vol.55.- P. 644–657.
256. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report/ A.Minichino, F.S.Bersani, F.Spagnoli et al.// *Behavioural Neurology.*- Volume 2014, Article ID 876521, 3 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/876521>
257. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies/ M.Kirsten, K.M.Sauro, S.Wiebe et al. // *Neurology.*- 2017.- Vol. 88, N3.- P. 296–303.
258. Protective effect of PPAR agonists on cerebellar tissues oxidative damage in hypothyroid rats / Y. Baghcheghi, F. Beheshti, H. Salmani, et al.// *Neurol. Res. Internat.* – 2016, Vol. 2016, Article ID 1952561, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1952561>.
259. Prudente C.N. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? / C.N.Prudente, E.J.Hess, H.A.Jinnah // *Neuroscience.* – 2014.- Vol.260.- P.23–35.
260. Prybolovets T.V., Pervak M.P., Nenova O.N., Scobeeva V.M., Samchenko I.A., Godlevsky L.S. Proepileptogenic effects of silver nanoparticles on pentylenetetrazol – induced kindling / *Інтегративна Антропологія.* – 2017.- №1 (29).- С. 68-70.
261. Rank J.B. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review / J.B.Rank // *Brain Res.* – 1975.- Vol. 98.- P. 417–440.
262. Rauca C. Formation of free hydroxyl radicals after pentylenetetrazol-induced seizure and kindling/ C.Rauca, R.Zerbe, H.Jantze// *Brain Res.*- 1999.- Vol. 847, N2.- P. 347-351.
263. Reeber S.L. New roles for the cerebellum in health and disease / S.L.Reeber, T.S.Otis, R.V.Sillitoe // *Front. Syst. Neurosci.*- 2013.- Vol.7.- P.83.
264. Regulation of dendritic morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK signaling pathways/ V.Kumar, M-X.Zhang, M.W.Swank et al. // *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.*- 2005.- Vol.25.- P.11288–11299.

265. Regulation of Na(v)1.2 channels by brain-derived neurotrophic factor, TrkB, and associated Fyn kinase / M.Ahn, D.Beacham, R.E.Westenbroek et al.// *J. Neurosci.* - 2007. – Vol. 27.- P. 1533–1542.
266. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity / V.A. Derkach, M.C.Oh, E.S.Guire, T.R.Soderling // *Nat. Rev. Neurosci.*- 2007.- Vol. 8.- P.101–113.
267. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF –TrkB signaling in both brain and lymphocyte/ H.-Y.Wang, D. Crupi, J.J.Liu et al. // *J. of Neurosci.*– 2011.- Vol. 31, N30.- P. 11044-11054.
268. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model / L.N.Spezia Adachi, W.Caumo, G.Laste et al.// *Brain Res.*- 2012.- Vol. 1489.- P.17–26.
269. Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke / M.Niimi, K.Hashimoto, W.Kakuda et al.//*PLoS One.*- 2016.- Vol. 23;11(3):e0152241. doi: 10.1371/journal.pone.0152241.
270. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro / T.Radman, R.L.Ramos, J.C.Brumberg, M.Bikson // *Brain Stimul.*- 2009.- Vol. 2.- P.215–228.
271. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson’s disease / H.Yu, D.Sternad, D.M.Corcus, D.E.Vaillancourt // *NeuroImage.*- 2007.- Vol.35, N1.- P.222–233.
272. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth / E.D.Rosen, B.M.Spiegelman // *J. Biol. Chem.* – 2001.- Vol.276, N3.- P.7731–37734.
273. Rotenberg V.S. Functional deficiency of REM sleep and the role of this deficiency in the pathogenesis of neurotic and psychosomatic disturbances//*Neurobiology of sleep- wakefulness cycle.* Ed. By T.N.Oniani, Metsniereba, Tbilisi 1988.- P. 459- 464.
274. Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation in acute experimental ischemic stroke / L.Peruzzotti-Jametti, M.Cambiaghi, M.Bacigaluppi et al.// *Stroke.*- 2013.- Vol. 44. – P.3166–3174.
275. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in growth, metabolism, and disease / R.A.Saxton, D.M.Sabatini // *Cell.*- 2017.- Vol. 168, N6.- P.960-976.
276. Scagliotti G., Govindan R. Targeting angiogenesis with multitargeted tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer/ G.Scagliotti, R.Govindan // *Oncologist.* – 2010.- Vol. 15.- P. 436–446.
277. Seizure-suppressant and neuroprotective effects of encapsulated BDNF-producing cells in a rat model of temporal lobe epilepsy/ C.Falcicchia, G.Paolone,

- D.F. Emerich et al. // *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018.- Vol .15, N 9.- P.211–224.
278. Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body / D.K.Bender, M.J.Routbort, T.E.Ryan, et al. // *J. Neurosci.*- 1999.- Vol. 19.- P. 1424-1436.
279. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans / M.A.Nitsche, M.F.Kuo, R.Karrasch et al.// *Biol. Psychiatry.*- 2009.- Vol. 66.- P.503–508.
280. Shandra A.A. and Godlevsky L.S. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy. In: M.E. Corcoran and S.L. Moshe (Eds.), New York: Springer, *Kindling 6*, 2005, pp. 49-59.
281. Shilo G., Lavidor M. Non-linear effects of cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex on implicit motor learning / G.Shilo, M.Lavidor // *Exp.Brain Res.*- 2019, Vol.237,N4.- P. 919–925.
282. Shorvon S.D. The causes of epilepsy: common and uncommon causes in adults and children / S.D.Shorvon, F.Andermann, R.Guerrini // Cambridge University Press, 2011.-787.
283. Silver nanoparticles crossing through and distribution in the blood-brain barrier in vitro / J.Tang, L.Xiong, G.Zjou, T.Xi // *J. Nanosci. Nanotechnol.*- 2010.- Vol.10. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.2625>.
284. Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding / R.Kirov, C.Weiss, H.R.Siebner et al.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2009.- Vol. 106.- P.15460–15465.
285. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder / M.T.Munz, A.Prehn-Kristensen, F.Thielking et al.// *Front. Cell. Neurosci.* – 2015.- Vol. 9.- P. 307-311.
286. Smolen P. A model of late long-term potentiation simulates aspects of memory maintenance / P.Smolen // *PLoS One.*- 2007.- Vol. 2:e445.
287. Sohn M.K. Effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and lower extremity strength in hemiplegic stroke patients / M.K.Sohn, S.J.Jee, Y.W.Kim // *Ann. Rehabil. Med.*- 2013.- Vol. 37.- P.759–765.
288. Src-family protein tyrosine kinase negatively regulates cerebellar long-term depression / S.Tsuruno, S.Y.Kawaguchi, T.Hirano // *Neurosci. Res.*- 2008.- Vol. 61, N3.- P.329-332.
289. Stagg C.J., Nitsche M.A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation / C.J.Stagg, M.A.Nitsche // *Neuroscientist.*- 2011.- Vol. 17.- P.37–53.
290. Strick P.L. Cerebellum and nonmotor function / P.L.Strick, R.P.Dum, J.A.Fiez // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2009.- Vol.32.- P.413–434.

291. Sun G.C., Ma Y.Y. Vascular endothelial growth factor modulates voltage-gated Na(+) channel properties and depresses action potential firing in cultured rat hippocampal neurons / G.C.Sun, Y.Y.Ma // *Biol. Pharm. Bull.* - 2013.-Vol. 36.-P. 548–555.
292. Synergistic protection against acute flurothyl–induced seizures by adjuvant treatment of the ketogenic diet with the Type II Diabetes drug pioglitazone/ T.A. Simeone, S.A. Matthews, K.A. Simeone// *Epilepsia.*- 2017.- Vol.58, N8.- P. 1440–1450.
293. Tang F. Drug - resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers/ F.Tang, A.M.S.Hartz, B.Bauer // *Front. Neurol.* – 2017. - <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
294. Thalamic deep brain stimulation activates the cerebello thalamo cortical pathway / Molnar G.F., Sailer A., Gunraj C.A. et al.// *Neurology.* – 2004.- Vol. 63.- P.907–909.
295. The cardiovascular effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists / S.N.Friedland, A.Leong, K.B.Filion et al. // *Am. J. Med.*- 2012.- Vol. 125.- P. 126–133.
296. The cerebellum communicates with the basal ganglia / E.Hoshi, L.Tremblay, J.Feger et al. // *Nat. Neurosci.*- 2005.- Vol.8, N11.- P.1491–1493.
297. The Concise Guide to Pharmacology 2015/16: Nuclear hormone receptors / S.P.Alexander, J.A.Cidlowski, E.Kelly et al.// *Br. J. Pharmacol.*- 2016.- Vol.172.- P. 5956–5958.
298. The consequences of refractory epilepsy and its treatment / K.D.Laxer, E.Trinka, L.J.Hirsch et al.// *Epilepsy and Behavior.*- 2014.- Vol.37.- P.59-70.
299. The effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) administration on kindling induction, Trk expression and seizure-related morphological changes / B.Xu, B.Michalski, R.J.racine, M.Fahnestock// *Neuroscience.*- 2004.- Vol.126, N2.-P. 521-531.
300. The effects of sub-chronic treatment with pioglitazone on the septic mice mortality in the model of cecal ligation and puncture: involvement of nitric oxide pathway / H.Shafaroodi, M.Hassanipour, Z.Mousavi et al. // *Acta Med. Iran.*- 2015.- Vol.53.- P.608–616.
301. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis / P.Tekturk, E.T.Erdogan, A.Kurt et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.*- 2016 Oct;149:27-32. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.014. Epub 2016 Jul 12
302. The efficacy of transcranial current stimulation techniques to modulate resting-state EEG, to affect vigilance and to promote sleepiness/ L. Annarumma, A. D’Atri, V. Alfonsi and L. De Gennaro// *Brain Sci.* – 2018.- Vol.8, 137; doi:10.3390/brainsci8070137.

303. The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs/ M.M. Castel-Branco, G.L. Alves, I.V. Figueiredo et al.// *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*- 2009.- Vol. 31, N2.- P. 101-106.
304. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs / M.A.Nitsche, F.Muller-Dahlhaus, W.Paulus, U.Ziemann // *J. Physiol.*-2012.- Vol. 590.- P.4641–4662.
305. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population – based study in a Western European country / M.C.Picot, M.Baldy-Moulinier, J.P.Daures et al. // *Epilepsia*, 2008.- Vol.49.- P. 1230-1238.
306. The interaction with task-induced activity is more important than polarization: a tDCS study / M.Bortoletto, M.C.Pellicciari, C.Rodella, C.Miniussi // *Brain Stimul.*- 2015.- Vol.8, N2.- P.269–276.
307. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview / N.Katsiki, D.Nikolic, G.Montalto et al. // *Curr. Pharm. Des.*- 2013.- Vol. 19.- P. 3124–3131.
308. The Sleeping Cerebellum / Canto C.B., Y. Onuki, B.Bruinsma et al.// *Trends in Neurosciences.*- 2017.- Vol. 40, No. 5 P.309-323.
309. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brainstimulation / G.Been, T.T.Ngo, S.M.Miller, P.B.Fitzgerald // *Brain Res. Rev.*- 2007.- Vol. 56.- P. 346–361.
310. Tracking the neuroplastic changes associated with transcranial direct current stimulation: a push for multimodal imaging / Hunter M.A., Coffman B.A., Trumbo M.C., Clark V.P.// *Front Hum Neurosci.*- 2013.- Vol.7.- P.495-503.
311. Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes / C.S.Herrmann, S.Rach, T.Neuling, D.Strüber // *Front. Hum. Neurosci.* – 2013.- Vol.7.- P. 279.
312. Transcranial current brain stimulation (tCS): Models and technologies / G.Ruffini, F.Wendling, I.Merlet et al.// *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* – 2013.- Vol. 21.- P. 333–345.
313. Transcranial direct current stimulation for patients with pharmaco-resistant epileptic spasms: a pilot study/ D.Yang, Q.Du, Z.Huang et al.// *Front. Neurol.* 2019.-10:50. doi: 10.3389/fneur.2019.00050
314. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients / B.Dell’Osso, S.Zanoni, R.Ferrucci et al.// *Eur. Psychiatry.* – 2012.- Vol.27.- P.513–517.
315. Transcranial direct current stimulation in epilepsy/ D.San-Juan, L.Morales-Quezada, A.J.O. Garduño et al.// *Brain Stimulation.*- 2015.- Vol.8, N3.-P. 455-464.

316. Transcranial direct current stimulation use in the treatment of neuropsychiatric disorders: a brief review / S.M.Szymkowicz, M.E.McLaren, U.Suryadevara, A.J.Woods // *Psychiatr. Ann.* – 2016.- Vol. 46.- P.642–646.
317. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis / R.Ferrucci, M.Vergari, F.Cogiamanian et al. // *Neuro. Rehabilitation.*- 2014.- Vol. 34.- P.121–127.
318. Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum / T.Tanaka, Y.Takano, S.Tanaka et al. // *Front. Syst. Neurosci.* – 2013.- Vol. 7.- P.6-15.
319. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease / D.H.Benninger, M.Lomarev, G.Lopez et al.// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*- 2010.- Vol. 81.- P.1105–1111.
320. Transcranial direct-current stimulation modulates synaptic mechanisms involved in associative learning in behaving rabbits / J.Marquez-Ruiz, R.Leal-Campanario, Sanchez- R.Campusano et al.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2012.- Vol.109.- P. 6710–6715.
321. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008 / M.A.Nitsche, L.G.Cohen, E.M.Wassermann et al.// *Brain Stimul.*- 2008.- Vol. 1.- P.206–223.
322. Transcranial direct current stimulation versus caffeine as a fatigue countermeasure / L.K.McIntire, R.A.McKinley, J.M.Nelson, C.Goodyear // *Brain Stimul.*- 2017.- Vol. 10.- P. 1070–1078.
323. Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans / L.Marshall, R.Kirov, J.Brade et al. // *PLoS ONE.*- 2011.- Vol. 6.- e16905.
324. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study /Z.Chen, M.J. Brodie, D.Liew, P.Kwan // *JAMA Neurol.*- 2018.- Vol.75, N3.- P.279-286.
325. Two distinct synchronization processes in the transition to sleep: a high-density electroencephalographic study / Siclari F., Bernardi G., Riedner B.A. et al.// *Sleep.*- 2014.- Vol. 37.-P. 1621–1637.
326. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.// *Epilepsia.*- 2013.-Vol.54, N3.- P.551-563.
327. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development/ E.Russo, R.Citaro, A.Constanti et l. // *Neurosci. Biobehav. Reviews.*- 2016.- Vol.71.- P. 388-408.

328. Van Rijn C.M., Jongsma M.L.A. Chronic effects of diazepam on the spectral content of rat EEG// *Neurosci.Res.Communication.*- 1995.- Vol.17,N2.- P. 62- 65.
329. Vascular endothelial growth factor inhibits outward delayed-rectifier potassium currents in acutely isolated hippocampal neurons / J.Y.Xu, P.Zheng, D.H.Shen et al. // *Neuroscience.* - 2003. – Vol.118.- P. 59–67.
330. Vosskuhl J.Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation / J.Vosskuhl, R.J.Huster, C.S.Herrmann // *Front. Hum. Neurosci.* – 2015.- Vol.9.- P. 257-267.
331. Wang X., Proud C.G. mTORC2 is a tyrosine kinase / X.Wang, C.G.Proud // *Cell Res.* 2016.- Vol.26, N1.- P.1-2.
332. Weber J.D., Gutmann D.H.Deconvoluting mTOR biology / J.D.Weber, D.H.Gutmann // *Cell Cycle Georget Tex.* – 2012.- Vol. 11.-P.236–248.
333. Wong M.A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials/ M.Wong // *Expert. Rev. Neurother.* – 2013.- Vol. 13.- P.657–669.
334. Wu T., Hallett M. The cerebellum in Parkinson’s disease / T.Wu, M.Hallett // *Brain.* – 2013.- Vol.136(Pt 3).- P.696–709.
335. Yoon K.J.Functional improvement and neuroplastic effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered 1 day vs. 1 week after cerebral ischemia in rats / K.J.Yoon, B.M.Oh, D.Y.Kim // *Brain Res.*- 2012.- Vol. 1452.- P.61–72.
336. Yuen E.S.M., Troconiz I.F.Can pentylenetetrazole and maximal electroshock rodent seizure models quantitatively predict antiepileptic efficacy in humans?/ E.S.M. Yuen, I.F. Troconiz // *Seizure.* – 2015. – Vol. 24. – P. 21–27.
337. Zaehle T. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG / T.Zaehle, S.Rach, C.S.Herrmann // *PLoS ONE.*- 2010.- Vol. 5. – e13766.
338. Zhao M. Electrical fields in wound healing: an overriding signal that directs cell migration / M. Zhao // *Semin. Cell Dev. Biol.*- 2009. – Vol. 20. – P.674–682.

ДОДАТКИ

Додаток 1**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Godlevsky L.S., Kresyun N.V., Son H.O., Godovan V.V., Nenova O.N., Pervak M.P., Godlevska T.L., Bidnyuk K.A., Prybolovets T.V. Retina Protection with Cerebellum Activation in Experimental Diabetes and Translational Perspectives. In: Development of the Cerebellum, Clinical and Molecular Perspectives, Severina Fabbri (Editor). Nova Science Publishers Inc., New York, USA. 2018. – P. 147-173. *(Внесок дисертанта: Проведення досліджень, обговорення результатів).*

2. Prybolovets T.V., Pervak M.P., Nenova O.N., Scobeeva V.M., Samchenko I.A., Godlevsky L.S. Proepileptogenic effects of silver nanoparticles on pentylenetetrazol – induced kindling / Інтегративна Антропологія. – 2017. – №1 (29). – С. 68-70. *(Внесок дисертанта: Проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів).*

3. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Pervak M.P., Prybolovets T.V., Bidnyuk K. A. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures. Neurophysiology. – 2017. – Vol. 49. – N 4. – P. 272–275, doi.org/10.1007/s11062-017-9681-3 *(Внесок дисертанта: Проведення досліджень, обговорення результатів).*

4. Godlevsky L.S., Pervak M.P. Peroxisomal Proliferator-Activated γ -Receptors: Participation in the anti-seizure effects of transcranial direct current stimulation of the cerebellum. Neurophysiology.- 2019. – Vol. 51. – No. 1. – P. 25-28 doi.org/10.1007/s11062-019-09786-9 *(Внесок дисертанта: Проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів).*

5. Первак М. П. Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозин-кінази. Досягнення Біології та Медицини. – 2017. – №2(30). – С. 70-75.

6. Первак М.П. Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітору тирозин-кіназию Досягнення Біології та Медицини.- 2018 №1(31). – С. 9-13.

7. Первак М.П. Особливості кіндлінгової судомної активності за умов транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка на тлі застосування кетаміну. Досягнення Біології та Медицини. - 2019. №2. – С. 9-14.

8. Первак М.П. Особенности цикла бодрствование – сон у крыс с пентилентетразол (ПТЗ) – вызванным киндлингом в условиях транскраниальной стимуляции постоянным током //East European Science Journal (Польша). – 2019. – Т. 5(45), вип.6. – С. 21-24.

9. Godlevsky L.S., Nenova O.M., Voropay T.I., Prybolovets N.V., Pervak M.P. Electrical stimulation of cerebellar vermis induces absence epilepsy-like EEG activity in penicillin treated cats. XXIII World Congress of Neurology: Abstr. of conf., Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017.- J. Neurol. Sci. – 2017. – Vol.381 (Suppl.). – P. 694.

10. Первак М.П., Годлевський Л.С. Особливості протисудомної дії електричних подразнень мозочка на тлі застосування акситинібу. Ліки- Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м.Харків, 28-29 бер. 2018 р. м. Харків, 2018. – Т.2. – С. 230.

11. Первак М.П., Приболовец К.О., Заровна Г.О. Вплив транскраніальної стимуляції постійним струмом мозочка та діазепаму на судомну активність. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези наук.практ.конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова. м.Одеса, 19 квіт. 2018 р. Одеса, 2018. – С. 28.

12. Chubach V.S., Pervak M.P., Nenova O.N., Prybolovetz K.O., Godlevsky L.S. Cerebellar suppression of pentylenetetrazol (PTZ)–kindled seizures is increased by tyrosine-kinase inhibition. Neuronus 2018: abstr. of IBRO Neuroscience Forum, April 21-22, 2018, Krakow, Poland, 2018. – P. 125.

13. Кресюн Н.В., Сон Г.О., Первак М.П., Годлевська Т.Л. Особливості проявів діабетичної ретинопатії на тлі подразнень кори мозочка. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини: тези міжнар. наук. практ. конф., м. Полтава, 4-5 жовт. 2018 р. – С. 53.

14. Годлевський Л.С., Первак М.П., Нєнова О.М. Трансцеребелярний вплив електродами постійного струму зменшує порушення поведінки щурів з

пентиленететразол - викликаним кіндлінгом. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: тези VII Пленуму Українського наук. тов.-ва патофізіологів та наук.практ.конф., присв. 110-річчю з дня народж. чл.-кор-та АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка, м.Полтава, 11-12 жовт. 2018 р. м.Полтава, 2018. – С. 25-26.

15. Первак М.П., Годлевський Л.С. До механізмів здійснення протиепілептичної дії транскраніальної стимуляції постійним струмом. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези наук.практ.конф. з міжнар. участю, м.Харків, 18 жовт. 2018 р., м. Харків, 2018. – С. 175.

16. Первак М.П., Приболовец О.А. Особенности электрографических (ЭЭГ) изменений у крыс с пентилентетразоловым (ПТЗ) киндлингом в условиях применения транскраниальной стимуляции постоянным током (ТСПТ) мозжечка. Перспективы развития биологии, медицины и фармации: материалы VI междунар. научн. конф. молодых ученых, инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской мед. академией, г. Шымкент, Республика Казахстан, 7 - 8 дек. 2018 г., Вестник Южно-Казахстанской мед. Академии.- 2018.- № 4(84). – Т. II. – С. 34-35.

17. Годлевський Л.С., Первак М.П. Блокування PPAR γ рецептора знижує протисудомну дію транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) мозочка: тези 20-го з'їзду Українського фізіол. тов.-ва з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю від дня народж. акад. Костюка П.Г., 27-30 трав. 2019 р., м.Київ, 2019, Фізіол. журн., 2019. – Т. 65. – № 3 (Додаток). – С. 43.

18. Первак М.П., Годлевський Л.С. Протисудомний вплив транскраніального подразнення мозочка постійним струмом зростає на тлі інгібування тирозин-кінази. Актуальні проблеми біофізичної медицини: тези X міжнар. симп. 16-18 травня 2018 р. м.Київ, 2018. – С. 52-53.

19. Первак М.П., Приболовец К.О., Латипов К.А., Біднюк К.А. Вплив транскраніального подразнення постійним струмом мозочка та кетаміну на пентиленететразол-викликані хронічні судоми. Сучасні теоретичні та практичні

аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18–19 квітня 2019 року : тези доп. — Одеса : ОНМедУ, 2019. — С. 21.

20. Первак М.П. Особливості протисудомної дії активації мозочка за умов модуляції активності рецепторів PPAR γ типу на моделі кіндлінгових судом. Ліки-Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: тези міжнар. науково-практ. конф., м.Харків, 14-15 бер. 2019 р. м. Харків, 2019. – Т.2. – С. 207.

21. Спосіб усунення епілептичної активності / М.П. Первак, Л.С. Годлевський. Патент UA 133587 U, МПК (2019.01) A61N 1/00 A61K 31/00 A61P 25/00. № u 201811694; заяв. 28.11.2018; опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7. 4с.

Додаток 2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XXIII всесвітній конгрес з неврології (Кіото, Японія, 16-21 вересня 2017) – Публікація тез.

2. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова. *«Вчені майбутнього»*. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. (Одеса, 19 квітня 2018 р.) – Публікація тез, постерна доповідь.
3. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. *«Вчені майбутнього»*. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. (Одеса, 18– 19 квітня 2019 р.) – Публікація тез, усна доповідь.
4. Міжнародна науково-практична конференція Ліки - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. (Харків, 28-29 березня 2018 р.) - Публікація тез.
5. Міжнародному форумі з нейронаук «Neuronus 2018» (Краків, Польща, 20-22 квітня 2018) – Публікація тез, постерна доповідь.
6. Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, 4-5 жовтня 2018 р.) – Публікація тез.
7. VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції, присвяченій 110-річчю з дня народж. чл.-кор-та АМН СРСР, професора М. Н. Зайка (Полтава, 11-12 жовтня 2018) - Публікація тез.
8. Міжнародній науково-практичній конференції «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018) – Публікація тез.
9. VI міжнар. наук. конф. молодих вчених, ініційованої Фондом Першого Президента Казахстану – Елбасі Південно-Казахстанською мед. Академією (Шимкент, Республіка Казахстан 18 грудня 2018 р.) – Публікація тез.
10. X міжнар. симпозіум «Актуальні проблеми біофізичної медицини» (Київ, 16-18 травня 2018 р.) – Публікація тез.

11. Міжнародна науково-практична конференція Ліки - Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. (Харків, 14-15 березня 2019 р.) - Публікація тез.
12. 20-му з'їзді Українського фізіол. тов.-ва з міжнар. участю, присвяч. 95-річчю від дня народж. акад. П.Г.Костюка (Київ, 27 - 30 травня 2019) – Публікація тез, постерна доповідь.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-корр. НАМНУ, проф. М.Р.Гжегоцький

2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження. Результатів дисертаційної роботи ПЕРВАК Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)» у вигляді:

а) методики розрахунку питомої щільності струму при проведенні транскраніальних подразнень мозку постійним струмом;

б) публікації: 1) Godlevsky L. S., Nenova O. M., Voropay T.I., Prybolovets N. V., Pervak M.P. Electrical stimulation of cerebellar vermis induces absence epilepsy-like EEG activity in penicillin treated cats. XXIII World Congress of Neurology: Abstr. of conf., Kyoto, Japan, September 16 – 21, 2017.- J. Neurol. Sci.- 2017.- Vol.381 (Suppl.).- P. 694.

2) Chubach V.S., Pervak M.P., Nenova O.N., Prybolovetz K.O., Godlevsky L.S. Cerebellar suppression of pentylenetetrazol (PTZ)-kindled seizures is increased by tyrosine-kinase inhibition. Neuronus 2018: abstr. of IBRO Neuroscience Forum, April 21-22, 2018, Krakow, Poland, 2018.- P. 125.

3) М.П. Первак – Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітору тирозин-кінази Досягнення біології та медицини. - 2018 №1(31).- С. 9-13.

в) демонстрація транскраніального впливу постійним струмом в експерименті в учбовому процесі.

2. Ким та коли запропонований: Одеським національним медичним університетом МОЗ України, Первак М.П., травень 2018 р.

3. Джерела інформації: дисертаційна робота Первак Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)».

4. Де і коли впроваджено: при викладанні курсу медичної фізики та патологічної фізіології з 01.18 р.

5. Ефективність впровадження: підвищення рівня обізнаності студентів з питань взаємодії організму і преформованих фізичних факторів, поглиблення знань патогенезу уражень головного мозку.

6. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Пропонується рекомендувати до впровадження в навчальні курси з медичної фізики у навчальних медичних закладах України, а також в практичну роботу фізіотерапевтичних закладів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



М.С. Регеда

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету МОЗ України
 професор _____ Загайко А.Л.
 « 9 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження. Результатів дисертаційної роботи ПЕРВАК Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)» у вигляді:

а) методики розрахунку ризиків стану пацієнтів;

б) статті: 1) М.П. Первак – Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітору тирозин-кінази Досягнення біології та медицини. - 2018 №1(31).- С. 9-13.

2) Godlevsky L. S., Kresyun N. V., Son H. O., Godovan V. V., Nenova O. N., Pervak M. P., Godlevska T. L., Bidnyuk K. A., Prybolovets T. V. Retina Protection with Cerebellum Activation in Experimental Diabetes and Translational Perspectives. In: Development of the Cerebellum, Clinical and Molecular Perspectives, Severina Fabbri (Editor). Nova Science Publishers Inc., New York, USA. 2018. P. 147-173.

2. Ким та коли запропонований: Одеським національним медичним університетом МОЗ України, Первак М.П., серпень 2018 р.

3. Джерела інформації: дисертаційна робота Первак Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)».

4. Де і коли впроваджено: в відділі мед.інформ.систем, при розробці питань створення медичних інформаційних систем з 01.10.2018 р.

5. Ефективність впровадження: підвищення рівня обізнаності студентів з питань механізмів патогенезу епілептичного синдрому, нейрофізіологічних механізмів контролю збудливості мозку.

6. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Пропонується рекомендувати до впровадження в навчальні курси з медичної інформатики у навчальних медичних закладах України, а також в практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патологічної фізіології

Національного фармацевтичного університету МОЗ України

д.мед.н., професор



Кононенко Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

проф. А.Г. Шульгай

2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження. Результати дисертаційної роботи ПЕРВАКА Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)» у вигляді:

а) методики виконання транскраніальних подразнень постійним струмом за умов відтворення нейропатологічних синдромів;

б) статті: 1) Первак М.П. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylentetrazole-induced seizures/ L.S.Godlevsky, O.M.Nenova, M.P. Pervak et al. // Neurophysiology.- 2017. - Vol. 49, N4, - P.272–275.

1) Prybolovets T. V., Pervak M. P., Nenova O. N., Scobeeva V. M., Samchenko I. A., Godlevsky L. S. Proepileptogenic effects of silver nanoparticles on pentylentetrazol – induced kindling // Інтегративна Антропологія. – 2017.- №1 (29).- С. 68-70.

2) Первак М.П. Електричні подразнення кори мозочка викликають більш виразний протисудомний ефект на тлі застосування інгібітору тирозин-кінази / М.П. Первак // Досягнення Біології та Медицини. – 2018.- №1(31).- С. 9-13.

в) патогенез епілептичного синдрому за умов модуляції функціонального стану мозочка;

2. Ким та коли запропонований: Одеським національним медичним університетом МОЗ України, Первак М.П., грудень 2017 р.

3. Джерела інформації: дисертаційна робота Первака Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)».

4. Де і коли впроваджено: при викладанні курсу медичної фізики, діагностичного та лікувального обладнання ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України з 04.18 р.

5. Ефективність впровадження: підвищення рівня обізнаності студентів з питань патогенезу епілепсії, взаємодії організму і факторів фізичної природи.

6. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Пропонується рекомендувати до впровадження в навчальний курс медичної фізики, діагностичного та лікувального обладнання та інших кафедр відповідного спрямування у навчальних медичних закладах України.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри медичної фізики, діагностичного

та лікувального обладнання ТНМУ імені

І.Я. Горбачевського МОЗ України, д-р техн. наук, доцент

Ю.А. Рудяк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. Ректора

Одеського національного медичного університету

професор

Сухін Ю.В.

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження. Результатів дисертаційної роботи ПЕРВАК Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)» у вигляді:

а) методики здійснення впливу постійним електричним струмом на структури мозочка та фронтальну кору мозку;

б) статті: 1) Первак М.П. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures/ L.S.Godlevsky, O.M.Nenova, M.P. Pervak et al. // Neurophysiology.- 2017. - Vol. 49, N4. - P.272–275.

2) Первак М.П. Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозин-кінази / М.П.Первак // Досягнення Біології та Медицини. – 2017.- №2(30). – С.70-75.

2. Ким та коли запропонований: Одеським національним медичним університетом МОЗ України, Первак М.П., грудень 2017 р.

3. Джерела інформації: дисертаційна робота ПЕРВАК Михайла Павловича «Патофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов транскраніального подразнення постійним струмом (експериментальне дослідження)».

4. Де і коли впроваджено: при викладанні курсу патологічної фізіології з 03.01.2018 р.

5. Ефективність впровадження: підвищення рівня знань студентів з питань вивчення принципів та механізмів здійснення впливу факторів фізичної природи на центральну нервову систему.

6. Зауваження та пропозиції: зауважень немає. Пропонується рекомендувати до впровадження в навчальні курси з патологічної фізіології у навчальних медичних закладах України, а також в практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології,
д.мед.н., професор

Савицький І.В.