

УДК 616.853-092.9:612.821.3:615.837
DOI: 10.24061/1727-0847.25.1.2026.05

М. П. Первак

Кафедра симуляційних медичних технологій (зав. – доц. О. П. Рогачевський) Одеський національний медичний університет, м. Одеса

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРІОДУ ПОСТНАПАДОВОЇ ДЕПРЕСІЇ У КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ НА ТЛІ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ПУЛЬСУЮЧОГО УЛЬТРАЗВУКУ

Резюме. Епілепсія супроводжується не лише судомними нападами, а й виразними коморбідними порушеннями, зокрема проявами післянападової депресії. Дослідження поведінкових та рефлексорних коморбідних порушень у щурів із хронічним епілептичним синдромом є важливою науково-практичною проблемою. Постнападова депресія являє собою механізм припинення судом, в основі якого лежить активація ендогенних протиепілептичних механізмів мозку (зокрема опіатергічної системи). Застосування неінвазивних методів нейромодуляції, таких як низькоінтенсивний пульсуючий ультразвук (LIPUS), є перспективним напрямком для вивчення механізмів коригуючого впливу на функціональну активність головного мозку та зменшення коморбідних розладів.

Мета дослідження. Встановити вплив транскраніального неінвазивного одно- та п'ятикратного застосування LIPUS на прояви післянападового депресивного синдрому у щурів із фармакологічним кіндлінгом. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 42 статевозрілих щурах лінії Вістар. Хронічний епілептичний синдром формували шляхом щоденного внутрішньочеревинного введення пентилентетразолу (ПТЗ) у дозі 35,0 мг/кг протягом 21 доби. Тварин розподілили на групи інтактного контролю та кіндлінгових щурів, яким застосовували хибний вплив або дійсні сеанси LIPUS (1 або 5 сеансів). Параметри LIPUS: частота 1,5 МГц, інтенсивність 30 мВт/см², тривалість 20 хв на тім'яно-попиличну зону. Досліджували координаційні реакції (тест підняття за хвіст, утримання на горизонтальному дроті), м'язовий тонус та больову чутливість.

Результати. У кіндлінгових щурів виявлено порушення координації та м'язового тонусу: зниження часу утримання на горизонтальному дроті на 55,7-61,9% порівняно з інтактними щурами ($P < 0,001$), підвищений тонус м'язів хвоста (у 85,7% тварин), а також поява екзофтальму та зведеного положення кінцівок. Транскраніальний вплив LIPUS ефективно коригував ці порушення. П'ятикратне застосування LIPUS достовірно збільшувало тривалість утримання на горизонтальному дроті на 50,6% порівняно з групою кіндлінгових щурів із хибними впливами ($P < 0,02$). Крім того, курсовий вплив ультразвуку відновлював нормальне відведене положення кінцівок, усував екзофтальм та знижував патологічний гіпертонус м'язів хвоста. Водночас вплив LIPUS не змінював зниженої больової чутливості у відповідь на механічне подразнення, що вказує на специфічність його модулюючої дії.

Висновки. Неінвазивний транскраніальний вплив LIPUS (особливо курсове п'ятикратне застосування) є перспективним засобом усунення коморбідних рухових, позних та координаційних розладів у післянападовому періоді при хронічному епілептичному синдромі.

Ключові слова: кіндлінг, пентилентетразол, коморбідні стани, низькоінтенсивний пульсуючий ультразвук, головний мозок, епілепсія, нейромодуляція.

Постнападова депресія являє собою механізм припинення судом, в основі розвитку якої знаходиться активація ендогенних протиепілептичних механізмів мозку, які детермінують структуру рефлексорних, координаційних та м'язово-тонічних проявів у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом [1, 2]. На відміну від післянападового синдрому, який спостерігається після припинення гострого пентилентетразолу

(ПТЗ) – індукованого нападу, прояви післянападового депресивного синдрому у щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом свідчать щодо залучення активації ендогенної опіатергічної системи мозку [1, 3].

Одним із перспективних нейромодулюючих впливів на функціональну активність головного мозку є транскраніальний неінвазивний вплив низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуковим

випромінюванням (загальноприйнята аббревіатура «LIPUS» від Low Intensity Pulsed Ultrasound) на структури головного мозку [1, 4]. Зокрема, подібні впливи доводять можливість пригнічення нейрозапалення, а також покращення когнітивних функцій та відновлення збудливості нервової тканини [5-7]. Однак до останнього часу не проводилось досліджень спрямованих на вивчення особливостей післянападового депресивного синдрому за умов формування фармакологічного кіндлінгу.

Мета дослідження: встановлення рефлекторних, позних, координаційних проявів у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов застосування LIPUS.

Матеріал і методи. Спостереження проведені на 42 статевозрілих щурах лінії Вістар (віком три місяці). Тварини знаходились за стандартних умов віварію Одеського національного медичного університету при постійній температурі 23 °С, 60% вологості, 12-годинній зміні освітлення, вільним доступом до води та стандартною дієтою.

Виконання експериментальних процедур проводилось відповідно до вимог Гельсінської декларації (Directive 86/609/ЕЕС) та вимог Національного Інституту Здоров'я США поводження з експериментальними тваринами. Протокол дослідження схвалено Комісією з Біоетики Одеського національного медичного університету (Протокол № 1, 14.03.2022).

Модель хронічного епілептичного синдрому. ПТЗ-викликаний кіндлінг моделювали за раніше описаною методикою [8]. PTZ (P6500, Sigma-Aldrich, США) розчиняли в 0,9% NaCl ex tempore і застосовували внутрішньочеревинно (в/очер) дозою 35,0 мг/кг щодобово впродовж 21 днів. До спостереження включали щурів із розвиненими генералізованими судомними проявами.

Щурам групи контролю (інтактні тварини) щодобово вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl. Після кожної ін'єкції щурів спостерігали індивідуально в ізольованих камерах протягом 30 хв, оцінку тяжкості судом проводили за шестибальною шкалою та до спостереження включали щурів із тяжкістю 5-6 балів [8].

Щурів було розподілено в наступні експериментальні групи:

Інтактні щури з хибними впливами LIPUS: -один сеанс (n= 8); -п'ять сеансів (n= 7);

Щури з ПТЗ-індукованим кіндлінгом та хибними впливами LIPUS: -один сеанс (n= 7); -п'ять сеансів (n= 7);

Щури з ПТЗ-індукованим кіндлінгом та впливом LIPUS: -один сеанс (n= 7); -п'ять сеансів (n= 6).

Вплив LIPUS. Відповідно до раніше представлені методики [1] щурам здійснювали анестезію введенням кетаміну (80,0 мг/кг, в/очер) з ксилази-

ном (10,0 мг/кг, в/очер), після чого фіксували в стереотаксичному апараті СЕЖ-5. Для генерування ультразвуку використовували джерело електричних імпульсів SDG 2082X, (Siglent Technologies Germany GmbH, Німеччина), які мали характеристики LIPUS (1,5 МГц, 1,5 МГц, інтенсивність 30мВт/см², тривалість серії імпульсів 200 μс). Після посилення сигналу, для чого використовували підсилювач ЕРС 9083 (США), сигнал передавали на ультразвуковий трансдюсер (V301-SU; Olympus, Японія). Трансдюсер з'єднували з конусоподібним коліматором, який був заповнений дегазованою водою та мав вихідний отвір діаметром 4,0 мм, який розташовували в тім'яно-потиличній зоні лівої та правої півкуль, на кожен з яких впливали протягом 10 хв. Попередньо видаляли волосяний покрив та з'єднували вихід коліматора з поверхнею черепа ультразвуковим гелем. Таким чином, загальна тривалість впливу складала 20 хв. Щурам групи контролю виконували такі ж процедури без ввімкнення генератора LIPUS.

Поведінкові тести. Застосовано комплекс рефлекторних тестів, досліджено координації та спостереження м'язевого тону, проведено оцінку виразності больових реакцій у відповідь на механічне защемлення хвоста відповідно до раніше апробованої методики [2, 9].

Утримання щурів на горизонтальному дроті оцінювали за бальною шкалою [10]:

0 – падіння відразу після розміщення на дроті;

1 – висіння на дроті зачепившись двома передніми кінцівками;

2 – до оцінки в один бал додається спроба залізти на дрот;

3 – до оцінки в два бали додається висіння зачепившись однією або двома задніми кінцівками;

4 – до оцінки в три бали додається «обіймання» дроту чотирма лапами;

5 – уникає висіння шляхом активного переміщення по дроту.

Тест проводився тричі для кожного щура і до уваги приймали максимальний результат. Також визначали тривалість утримання на дроті до моменту падіння [10].

Статистичні методи. Статистичний аналіз було проведено із використанням програмного пакету SPSS для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, США). Для порівняння ординарних показників застосовували Kruskal Wallis та post-hoc Dunn тест, а також критерій «z» порівняння двох пропорцій. Для порівняння інтервальних показників використовували метод ANOVA та post-hoc Tukey HSD тест. Відмінності приймалися як статистично значущі при P < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні положення передніх кінцівок в тесті підняття за хвіст в групах контролю було відсутнім приведення передніх кінцівок до тулуба, в той час як у щурів з ПТЗ-кіндлінгом в 2 із 7 спостережень реєструвалось подібне розташування за відсутності відведення передніх кінцівок (табл. 1). В той же час, на тлі впливу п'яти сеансів LIPUS приведення положення не реєструвалось та з'являлось відведене положення у 2 із 6 щурів ($P > 0,05$).

У 2 із 7 щурів із кіндлінгом спостерігалось порушення прийняття вертикальної пози при примусовому розташуванні щура на спині, в той час як на тлі впливу LIPUS подібні порушення не реєструвались. Експлозивність, а також екзофтальм як прояв постсудомного синдрому реєструвались лише в групах з ПТЗ-кіндлінгом і були представлені однаковою мірою в групах контролю та впливу LIPUS. Екзофтальм спостерігали у 3 із 7 кіндлінгових щурів із однократним хибним впливом ($z = 1,428$; $P = 0,153$). Порушення рогівкового рефлексу реєструвалось у щурів із кіндлінгом в групах контролю і не виникали у щурів із застосуванням одного сеансу LIPUS (Табл. 1).

Приведене положення задніх кінцівок у щурів із кіндлінгом реєструвалось у 4 із 7 при застосуванні одного хибного впливу LIPUS ($z = 1,907$; $P = 0,057$) та у 5 із 7 при п'яти сеансах хибних впливів ($z = 2,217$; $P = 0,027$). На тлі застосування LIPUS представленість симптома знижувалась і порівняно до відповідних груп контролю відмінності були відсутніми ($P > 0,05$). У той же час відведення задніх кінцівок в групах щурів із кіндлінгом та хибними впливами були відсутні – при $z = 2,870$; $P = 0,004$ в групі з одним та при $z = 2,761$; $P = 0,006$ в групі з п'ятьма хибними впливами LIPUS відповідно. У щурів з однократним застосуванням LIPUS відведення задніх кінцівок спостерігалось у 3 із 7 щурів ($z = 1,276$; $P = 0,202$), а при п'яти сеансах – у 4 із 6 ($z = 2,004$; $P = 0,045$) порівняно до відповідних груп кіндлінгових щурів із хибними впливами.

Високий тонус хвоста не реєструвався у інтактних щурів із хибними впливами, в той час як в кіндлінгових групах із одно- та п'ятикратними хибними впливами LIPUS у 6 із семи щурів (85,7%) в кожній реєструвався підвищений тонус при $z = 2,862$; $P = 0,004$ та при $z = 2,710$; $P = 0,007$ відповідно. Після однократного застосування LIPUS підвищений тонус хвоста спостерігали у 5 із 7 щурів ($z = 2,365$; $P = 0,018$), а при застосуванні п'яти сеансів LIPUS – у 3 із 6 щурів ($z = 1,598$; $P = 0,110$).

Захват передніми лапами олівця у щурів із ПТЗ-кіндлінгом реєструвався у 2 із 7 та у 1 із 7 щурів відповідно при однократному хибному застосуванні LIPUS, що було менше порівняно до груп інтактних щурів із хибними впливами – при $z = 2,365$; $P = 0,018$ та при $z = 2,159$; $P = 0,031$ відповідно. На тлі однократного впливу LIPUS захват передніми лапами реєструвався у 3 із 7 кіндлінгових щурів ($z = 1,907$; $P = 0,057$), а при п'ятикратному впливі – у 4 із 6 ($z = 0,151$; $P = 0,880$) (табл. 1).

Отже, отримані результати засвідчили, що при дослідженні рефлекторних реакцій, м'язевого тону та координації у кіндлінгових щурів відмінності стосувались положення задніх кінцівок при піднятті за хвіст яке проявлялось у 57,1-71,4% експериментальних тварин та відсутності розведення задніх кінцівок, що мало протилежний характер у інтактних щурів. Крім того, характерним проявом був підвищений тонус м'язів хвоста, який мав місце у 85,7% експериментальних тварин, а також зниження здатності до захоплення олівця передніми лапами, який демонструвало лише 14,3-28,6% кіндлінгових щурів ($P < 0,01$).

Також достатньо висока представленість екзофтальму, який спостерігали у 28,6-42,9% кіндлінгових щурів, хоча відмінності від контролю не були статистично достовірними ($P > 0,05$).

На тлі транскраніального застосування LIPUS число щурів із зазначеними проявами зменшувалось до рівня недостовірних відмінностей порівняно до інтактних щурів із хибними впливами, а число кіндлінгових щурів із проявом відведення задніх кінцівок при п'ятикратному застосуванні LIPUS достовірно перевищувало відповідний показник в групі кіндлінгових щурів із хибним впливом ($P < 0,05$). Більша виразність коригуючих впливів LIPUS спостерігалась при п'ятикратному застосуванні.

Порівняння показника тривалості утримання на горизонтальному дроті між групами засвідчило наявність достовірних відмінностей при $N = 21,747$, $df = 5$; $P = 0,000585$. При цьому достовірно знижувалась виразність утримування у щурів із кіндлінгом та хибними впливами – як при одному, так і п'ятикратному ($P < 0,01$) (табл. 2). Однократний сеанс LIPUS супроводжувався збільшенням виразності утримування, яка не відрізнялась від показників в групі контролю та від показників у щурів із однократним хибним впливом ($P > 0,05$). П'ять сеансів LIPUS викликали зростання тривалості утримування, виразність якої перевищувала таку у кіндлінгових щурів як з одно- ($P < 0,05$), так і п'ятикратним ($P < 0,01$) хибним впливом (табл. 2).

Таблиця 1

Рухові та рефлекторні прояви щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов застосування LIPUS

№	Групи спостереження	Положення передніх кінцівок		Рефлекс збереження пози	Стрибання	Екзофтальм	Рогівковий рефлекс	Положення задніх кінцівок		Підвищений тонус хвоста	Захват передніми лапами
		Приведені	Відведені					Приведені	Відведені		
1	Інтактні (хибний вплив, 1 сеанс) (n=8)	0	2	-	-	-	-	0	7	-	8
2	Інтактні (хибний вплив, 5 сеансів) (n=7)	0	2	0	0	0	0	0	6		6
3	Кіндлінг (хибний вплив, 1 сеанс) (n=7)	2	0	1	2	3	2	4	0	6***	2**
4	Кіндлінг (хибний вплив, 5 сеансів) (n=7)	2	0	2	1	2	1	5**	0	6***	1*
5	Кіндлінг+ LIPUS (1 сеанс) (n=7)	1	1	0	2	1	0	3	3	5**	3
6	Кіндлінг + LIPUS (5 сеансів) (n=6)	0	2	0	1	2	1	2	4#	3	4

Примітка: *-P<0,05; **-P<0,02; ***-P<0,01 порівняно до показника у відповідній групі контролю; #-P<0,05 порівняно до щурів групи за № 4 (критерій «z» порівняння двох пропорцій)

Таблиця 2

Здатність утримуватися на горизонтальному дроті за ординарною шкалою Nishitani et al., (2020)

	Групи спостереження	Тривалість утримання щурів на горизонтальному дроті (бали)						P (Kruskal Wallis+Dunn тест)
		0	1	2	4	3	5	
1	Інтактні + (хибний вплив, 1 сеанс) (n=8)	-	-	-	1	4	3	-
2	Інтактні + (хибний вплив, 5 сеансів) (n=7)	-	-	-	2	4	1	-
3	Кіндлінг + (хибний вплив, 1 сеанс) (n=7)	-	-	4	2	1	-	P ₁ -P ₃ =0,0032
4	Кіндлінг + (хибний вплив, 5 сеансів) (n=7)	-	2	3	2	-	-	P ₂ -P ₄ =0,0014
5	Кіндлінг + LIPUS (1 сеанс) (n=7)	-	-	1	3	3	-	P ₁ -P ₅ >0,05 P ₃ -P ₅ >0,05
6	Кіндлінг + LIPUS (5 сеансів) (n=6)	-	-	-	2	3	1	P ₃ -P ₆ =0,0240 P ₄ -P ₆ =0,0027

Порівняння відмінностей за показником часу утримання на горизонтальному дроті між групами засвідчило наявність статистичних відмінностей при F=13,920, df=5,36, P=0,000. Зокрема, у кіндлінгових щурів час утримання порівняно до інтактних щурів знижувався на 55,7% та на 61,9% відповідно при одному та п'яти хибних впливах (P<0,001) (рисунок). Після одного сеансу LIPUS

досліджуваний показник залишався нижчим порівняно до контролю (група I) на 47,7% (P=0,004). Застосування п'яти сеансів LIPUS викликало зростання часу утримання кіндлінгових щурів на 50,6% порівняно до кіндлінгових щурів із хибними впливами (група IV) (P=0,019). При цьому відмінності від контролю (група II) були відсутні (P>0,05) (рисунок).

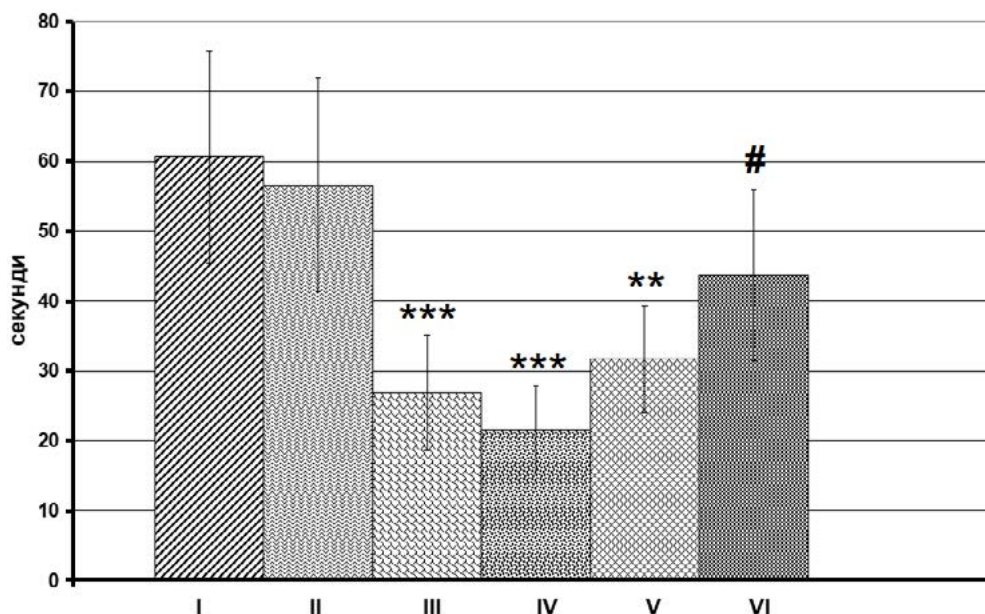


Рисунок. Час утримання на горизонтальному дроті (M+SD): по горизонталі I – інтактні щури з одним хибним впливом; II – інтактні щури з п'ятьма хибними впливами; III – кіндлінгові щури з одним хибним впливом; IV – кіндлінгові щури з п'ятьма хибними впливами; V – кіндлінгові щури одним сеансом LIPUS; VI – кіндлінгові щури з п'ятьма сеансами LIPUS.

*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$ порівняно до відповідних груп контролю – інтактних щурів з хибними впливами; #- $P < 0,05$ порівняно до кіндлінгових щурів із п'ятьма хибними впливами (група IV) (ANOVA + Tukey HSDS тест)

Порівняння виразності больових реакцій між групами засвідчило наявність достовірних відмінностей при $N=23,2497$, $df=5$; $P=0,0003$. В інтактних щурів із хибними сеансами (групи контролю) LIPUS більшість щурів демонструвала високий рівень больової чутливості – 6 із 8 та 4 із 7 при одно- та п'ятикратних хибних впливах відповідно (табл. 3). Подібного рівня больова чутливість була відсутня у ПТЗ-кіндлінгових щурів, а тяжкість больових проявів достовірно зменшувалась у порівнянні до груп контролю ($P < 0,01$). У кіндлінгових

щурів із однократним застосуванням LIPUS виразність больових реакцій залишалась достовірно нижчою порівняно до відповідної групи контролю ($P < 0,02$) за відсутності відмінностей у порівнянні до кіндлінгових щурів із однократним хибним впливом ($P > 0,05$). У кіндлінгових щурів із п'ятьма сеансами LIPUS виразність больових реакцій також була достовірно нижчою, ніж у відповідній групі контролю ($P < 0,01$) за відсутності відмінностей порівняно до кіндлінгових щурів із застосуванням п'яти хибних впливів ($P > 0,05$).

Таблиця 3

Виразність больової реакції щурів за умов застосування LIPUS

	Групи спостереження	Число щурів із больовими реакціями (бали)				P (Kruskal Wallis+ Dunn тест)
		0	1	2	3	
1	Інтактні + (хибний вплив, 1 сеанс) (n=8)			2	6	-
2	Інтактні + (хибний вплив, 5 сеансів) (n=7)			3	4	-
3	Кіндлінг + (хибний вплив, 1 сеанс) (n=7)		4	3		$P_1-P_3=0,004$
4	Кіндлінг + (хибний вплив, 5 сеансів) (n=7)	1	4	2		$P_2-P_4=0,002$
5	Кіндлінг + LIPUS (1 сеанс) (n=7)		3	4		$P_1-P_5=0,011$ $P_3-P_5 > 0,05$
6	Кіндлінг + LIPUS (5 сеансів) (n=6)	1	3	2		$P_2-P_6=0,003$ $P_4-P_6 > 0,05$

Отже, отримані результати засвідчили, що транскраніальний вплив LIPUS у щурів із кіндлінговим синдромом, викликаним повторним застосуванням ПТЗ, попереджає прояви порушень рефлек-

торних реакцій, знижує гіпертонус м'язів хвоста, зменшує прояви екзофтальму, а також відновлює здатність щурів відведення кінцівок у тесті підняття за хвіст. Крім того, у щурів відновлюється координа-

ційна рухова активність, яка проявляється здатністю утримуватися на горизонтальному дроті, демонструючи елементи активного пошуку уникнення, а також здійснювати захват предметів передніми лапами.

Слід зазначити, що такі прояви як гіпертонус м'язів, а також підвищення порогу больових відчуттів пов'язані із збудженням ендогенної опіатергічної системи [3, 11]. Між тим, наведені в дослідженні результати свідчать щодо можливості зниження опіатобумовлених проявів під впливом LIPUS, а саме – відновлення тону м'язів хвоста, а також зменшення виразності екзофтальму, прояви якого є результатом гіпертонусу окуломоторних м'язів. Причому, вказані прояви не є результатом повторного застосування кетаміну, який при повторному введенні змінює поведінку щурів, зокрема викликає імпульсивні форми рухових реакцій [12], та посилює антидепресивну дію ендогенної опіатної системи [8]. Можливо припустити, що центральні ефекти LIPUS, навпаки, зменшують виразність опіатергічних реакцій, що підтверджують результати протективного впливу сфокусованого LIPUS, в тому числі у пацієнтів із опіатною залежністю [11]. Подібний захисний вплив LIPUS збігається із визначеною в дійсному дослідженні відсутністю впливу LIPUS на прояви больових реакцій у відповідь на механічне защемлення хвоста, розвиток яких передбачає залежність від анальгетичного ефекту ендогенної опіатної системи [2].

Також можливо що, центральні ефекти модуляції м'язевого тону у щурів, зокрема виникнення гіпотонії можуть бути наслідком недостатності нисхідних впливів структур мозочка на гама – мотонейрони передніх рогів спинного мозку, які активують інтрафузальні рецептори [3].

Слід відмітити, що центральні ефекти транскраніального застосування LIPUS пригнічують та попереджають виникнення больового компоненту нейрозапалення [4, 13]. Можливим поясненням розбіжностей – відсутністю анальгетичної дії за умов впливу механічним чинником болю та пригніченням болю при запаленні можуть бути різні механізми походження больових відчуттів, які у випадку розвитку запального процесу залучають протопатичні механізми, які відбуваються за участі тонких волокон проведення больових відчуттів, в той час як в нашому дослідженні механічні больові зацімлення тканин реалізують епікритичні механізми із залученням мієлінізованих волокон. Крім того, дія LIPUS

здійснюється за участі сигнальних клітинних протизапальних механізмів, які активуються за участі механорецепторних систем гліальних клітин мозку [4, 5, 14]. Окремо слід зазначити, що положення задніх кінцівок кіндлінгових щурів в тесті підняття за хвіст свідчить щодо нейродегенеративних змін в центральних структурах контролю рухової активності [15]. Тому можливо припустити, що повторні сеанси LIPUS, які відновлюють відведене положення кінцівок мають в своїй основі протизапальну та нейропротекторну дію.

Таким чином, отримані результати свідчать щодо можливості ефективної корекції проявів постсудомного депресивного синдрому у щурів із хронічним епілептичним синдромом шляхом застосування неінвазивного транскраніального впливу LIPUS.

Висновки. 1. У щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом спостерігається виникнення порушень координації в тестах підняття за хвіст, утримання на горизонтальному дроті, розвиток підвищеного тону м'язів хвоста, екзофтальм, а також підвищення порогу виникнення больових відчуттів у відповідь на механічне подразнення. 2. Транскраніальний вплив LIPUS (п'ять сеансів) усуває кіндлінг-викликані розлади координації, м'язевого тону, однак, не змінює виразності больових реакцій. 3. Застосування LIPUS є перспективним у відношенні до коморбідних міжпадових порушень поведінкових реакцій при хронічному епілептичному синдромі.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати розкривають широкі можливості для подальшого вивчення системних механізмів епілептогенезу. Враховуючи виявлену ефективність LIPUS у корекції рухових та психоемоційних (зокрема, плавальна поведінка) порушень, перспективним є дослідження його комбінованої дії з метаболічно активними препаратами. Подальші розвідки можуть бути спрямовані на оцінку синергічного ефекту LIPUS та модуляторів шляхів mTOR і PPAR- γ (наприклад, рапаміцин та піоглітазон) щодо корекції не лише рефлекторних, а й системних метаболічних ускладнень (інсулінорезистентність, гіперглікемія) та тканинних ушкоджень міокарда і печінки при хронічній епілепсії. Важливим вектором також є вивчення ролі каналів TRPV1 як молекулярної мішені для комплексного впливу фізичних та фармакологічних факторів на осі «мозок-тіло».

Список використаної літератури

1. Первак МП, Єгоренко ОС, Букрєєва НІ, Кащенко ОА, Ляшенко СЛ. Особливості поведінки щурів з пентилентетразол-індукованим епілептичним синдромом у відкритому полі та тесті вимушеного плавання за умов транскраніального впливу низькоінтенсивним пульсуючим ультразвуком. *Перспективи та інновації науки.* 2026;2(60):2497-508. doi: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2497-2508.

2. Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, et al. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in the conditions of kindling-induced model of epileptogenesis. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2021;1(75):181-6. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-181-186.
3. O'Sullivan SB. Strategies to Improve Motor Function. In: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, Fulk G, editors. *Physical Rehabilitation*. 7th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2019. p. 361-99.
4. Xu HR, Yi YL, Xue C, Guo ZQ, Ding L, Jia J. The efficacy and mechanisms of low-intensity transcranial ultrasound stimulation on pain: a systematic review of human and animal studies. *J Headache Pain*. 2025;26:166. doi: 10.1186/s10194-025-02096-y.
5. Chang JW, Wu MT, Song WS, Yang FY. Ultrasound stimulation suppresses LPS-induced proinflammatory responses by regulating NF- κ B and CREB activation in microglial cells. *Cereb Cortex*. 2020;30(8):4597-606. doi: 10.1093/cercor/bhaa062.
6. Hsiau NJ, Lee CY, Ke CH, Wu CH, Chen SF, Yang FY. Low-intensity pulsed ultrasound attenuates neuroinflammation and preserves synaptic integrity by modulating microglial polarization through the MAPK-NF- κ B pathway after traumatic brain injury. *FASEB J*. 2025;39(23): e71246. doi: 10.1096/fj.202502379R.
7. Issa K, Badawe H, Kenaan K, Zeidan A, Chu J, Obeid M, et al. Low-intensity ultrasound and neural repair: unlocking brain plasticity and functional recovery. *Ultrasound Med Biol*. 2026;52:13-25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2025.09.003.
8. Jiang C, DiLeone RJ, Pittenger C, Duman RS. The endogenous opioid system in the medial prefrontal cortex mediates ketamine's antidepressant-like actions. *Transl Psychiatry*. 2024 Feb 12;14(1):90. doi: 10.1038/s41398-024-02796-0.
9. Gencturk S, Unal G. Rodent tests of depression and anxiety: Construct validity and translational relevance. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2024;24(2):191-224. doi: 10.3758/s13415-024-01171-2.
10. Nishitani A, Yoshihara T, Tanaka M, Kuwamura M, Asano M, Tsubota Y, et al. Muscle weakness and impaired motor coordination in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 1-deficient rats. *Exp Anim*. 2020;69(1):11-7. doi: 10.1538/expanim.19-0067.
11. Mahoney JJ, Thompson-Lake DGY, Ranjan M, Marton JL, Carpenter JS, Zheng W, et al. Low-intensity focused ultrasound targeting the bilateral nucleus accumbens as a potential treatment for substance use disorder: a first-in-human report. *Biol Psychiatry*. 2023;94(11): e41-e43. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.06.031.
12. Melo A, Leite-Almeida H, Ferreira C, Sousa N, Pêgo JM. Exposure to ketamine anesthesia affects rat impulsive behavior. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:226. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00226.
13. Liu Y, Han X, Zhang W, Pei Q, Xu S, Wang H. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates partial infraorbital nerve ligation-induced trigeminal neuropathic pain through inhibiting Schwann cell Pannexin 1 channel. *Front Immunol*. 2026;16:1712759. doi: 10.3389/fimmu.2025.1712759.
14. Wang Z, Du HX, Wang ZC, Qin XC, Xie YC, Tang B, et al. Low-intensity pulsed ultrasound regulates Th17/Treg balance with potential association with the IL-1 β /IL1R1/MyD88 signaling pathway to alleviate pelvic pain in a rat prostatitis model. *Ultrasound Med Biol*. 2026;52(2):451-61. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2025.10.017.
15. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *J Vis Exp*. 2012;(59): e3769. doi: 10.3791/3769.

References

1. Pervak MP, Yegorenko OS, Bukrieva NI, Kashchenko OA, Liashenko SL. Osoblyvosti povedinky shchuriv z pentylentetrazol-indukovanyim epileptychnym syndromom u vidkrytomu poli ta testi vymushenoho plavannia za umov transkraniialnoho vplyvu nyzkointensyvnym pulsuiuchym ultrazvukom. *Perspektyvy ta innovatsii nauky*. 2026;2(60):2497-508. doi: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2497-2508. [in Ukrainian].
2. Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, et al. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in the conditions of kindling-induced model of epileptogenesis. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2021;1(75):181-6. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-181-186.
3. O'Sullivan SB. Strategies to Improve Motor Function. In: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, Fulk G, editors. *Physical Rehabilitation*. 7th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2019. p. 361-99.
4. Xu HR, Yi YL, Xue C, Guo ZQ, Ding L, Jia J. The efficacy and mechanisms of low-intensity transcranial ultrasound stimulation on pain: a systematic review of human and animal studies. *J Headache Pain*. 2025;26:166. doi: 10.1186/s10194-025-02096-y.

5. Chang JW, Wu MT, Song WS, Yang FY. Ultrasound stimulation suppresses LPS-induced proinflammatory responses by regulating NF- κ B and CREB activation in microglial cells. *Cereb Cortex*. 2020;30(8):4597-606. doi: 10.1093/cercor/bhaa062.
6. Hsiau NJ, Lee CY, Ke CH, Wu CH, Chen SF, Yang FY. Low-intensity pulsed ultrasound attenuates neuroinflammation and preserves synaptic integrity by modulating microglial polarization through the MAPK-NF- κ B pathway after traumatic brain injury. *FASEB J*. 2025;39(23): e71246. doi: 10.1096/fj.202502379R.
7. Issa K, Badawe H, Kenaan K, Zeidan A, Chu J, Obeid M, et al. Low-intensity ultrasound and neural repair: unlocking brain plasticity and functional recovery. *Ultrasound Med Biol*. 2026;52:13-25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2025.09.003.
8. Jiang C, DiLeone RJ, Pittenger C, Duman RS. The endogenous opioid system in the medial prefrontal cortex mediates ketamine's antidepressant-like actions. *Transl Psychiatry*. 2024 Feb 12;14(1):90. doi: 10.1038/s41398-024-02796-0.
9. Gencturk S, Unal G. Rodent tests of depression and anxiety: Construct validity and translational relevance. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2024;24(2):191-224. doi: 10.3758/s13415-024-01171-2.
10. Nishitani A, Yoshihara T, Tanaka M, Kuwamura M, Asano M, Tsubota Y, et al. Muscle weakness and impaired motor coordination in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 1-deficient rats. *Exp Anim*. 2020;69(1):11-7. doi: 10.1538/expanim.19-0067.
11. Mahoney JJ, Thompson-Lake DGY, Ranjan M, Marton JL, Carpenter JS, Zheng W, et al. Low-intensity focused ultrasound targeting the bilateral nucleus accumbens as a potential treatment for substance use disorder: a first-in-human report. *Biol Psychiatry*. 2023;94(11): e41-e43. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.06.031.
12. Melo A, Leite-Almeida H, Ferreira C, Sousa N, Pêgo JM. Exposure to ketamine anesthesia affects rat impulsive behavior. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:226. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00226.
13. Liu Y, Han X, Zhang W, Pei Q, Xu S, Wang H. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates partial infraorbital nerve ligation-induced trigeminal neuropathic pain through inhibiting Schwann cell Pannexin 1 channel. *Front Immunol*. 2026;16:1712759. doi: 10.3389/fimmu.2025.1712759.
14. Wang Z, Du HX, Wang ZC, Qin XC, Xie YC, Tang B, et al. Low-intensity pulsed ultrasound regulates Th17/Treg balance with potential association with the IL-1 β /IL1R1/MyD88 signaling pathway to alleviate pelvic pain in a rat prostatitis model. *Ultrasound Med Biol*. 2026;52(2):451-61. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2025.10.017.
15. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *J Vis Exp*. 2012;(59): e3769. doi: 10.3791/3769.

FEATURES OF THE POST-SEIZURE DEPRESSION PERIOD IN KINDLED RATS UNDER TRANSCRANIAL APPLICATION OF LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND

Abstract. Epilepsy is accompanied not only by convulsive seizures but also by pronounced comorbid behavioral and neurological disorders, particularly post-seizure depression. Investigating these comorbid reflex and motor impairments in rats with chronic epileptic syndrome represents a significant scientific and practical challenge. Post-seizure depression acts as a mechanism for seizure termination, fundamentally driven by the activation of the brain's endogenous antiepileptic networks, including the opiate system. The application of non-invasive neuromodulation techniques, such as low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS), provides a promising approach for exploring the mechanisms of corrective influence on the functional activity of the brain and mitigating these comorbid disorders.

Aim. To investigate the effects of single and repeated (five sessions) transcranial non-invasive LIPUS application on the manifestations of post-seizure depressive syndrome, including reflex, coordination, and postural impairments, in rats with pharmacological kindling.

Material and methods. The experiment was conducted on 42 adult male Wistar rats. Chronic epileptic syndrome was induced by daily intraperitoneal injections of pentylenetetrazol (PTZ) at a dose of 35.0 mg/kg for 21 days. The animals were divided into intact control groups and kindled groups receiving either sham stimulation or transcranial LIPUS application (1 or 5 sessions). LIPUS parameters included a frequency of 1.5 MHz, an intensity of 30 mW/cm², and a 20-minute session targeting the parieto-occipital zone. Post-seizure motor coordination, muscle tone, and pain sensitivity were assessed.

Results. PTZ-kindled rats exhibited severe coordination and muscle tone impairments: a 55.7-61.9% reduction in the hanging time on the horizontal wire compared to intact controls (P<0.001), elevated tail muscle tone

(in 85.7% of animals), exophthalmos, and adducted limb posture. Transcranial LIPUS application effectively corrected these deficits. A five-session LIPUS course significantly increased the horizontal wire hanging time by 50.6% compared to the kindled sham group ($P < 0.02$). Furthermore, the repeated ultrasound treatment restored normal abducted limb posture, eliminated exophthalmos, and reduced pathological tail muscle hypertonia. However, LIPUS did not alter the diminished pain sensitivity in response to mechanical stimulation, indicating the specificity of its neuromodulatory effects.

Conclusions. Non-invasive transcranial LIPUS application, particularly when administered as a five-session course, is a promising therapeutic strategy for alleviating comorbid motor, postural, and coordination disorders during the post-seizure period in chronic epileptic syndrome.

Key words: kindling, pentylentetrazol, comorbid conditions, low-intensity pulsed ultrasound, brain, epilepsy, neuromodulation.

Відомості про автора:

Первак Михайло Павлович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>.

Information about the author:

Pervak Mykhailo P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Simulation Medical Technologies in Odesa National Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>.

Дата першого надходження рукопису до видання: 09.01.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 09.02.2026 р.
Дата публікації: 26.03.2026 р.

