

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

КАПТАЛАН АЛЛА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.831-009.24:616.085.2/3

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ, ПЕРЕБІГУ
І ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ
В УМОВАХ КЛІНІКИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Суми – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Стоянов Олександр Миколайович,
Одеський національний медичний університет МОЗ
України, професор кафедри неврології та нейрохірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Савицький Іван Володимирович,
ПЗВО «Одеський міжнародний медичний університет»,
завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін

доктор медичних наук, професор,
Потапов Олександр Олександрович,
Сумський державний університет МОН України,
завідувач кафедри нейрохірургії та неврології з курсами
психіатрії, наркології, медичної психології та
професійних хвороб

Захист відбудеться 01 жовтня 2021 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

О.С. Погорелова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним з небезпечних віддалених і достатньо поширених наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) серед дорослого населення є симптоматична посттравматична епілепсія (ПТЕ). Виникнення останньої у осіб, які перенесли ЧМТ, коливається від 9 % до 20 % залежно від тяжкості ушкодження мозку, локалізації пошкодження ЦНС, а також решти чинників, які сприяють розвитку ПТЕ (Коновалов А. Н., 2019; Вастьянов Р. С. та ін., 2016; Потапов О. О. та ін., 2019; Шевченко О. М. та ін., 2019; Смоланка В. І та ін., 2020).

Патогенез ПТЕ досі не до кінця з'ясований. Різні механізми розвитку епілепсії і, зокрема, ПТЕ супроводжуються різними клінічними і параклінічними проявами, в тому числі й судомними нападами, які характеризуються поліморфністю клінічного перебігу, непередбачуваною частотою, відтермінованістю виникнення. Дисфункція провідних відділів ЦНС та вегетативної нервової системи (ВНС) передують гемодинамічним, метаболічним, енергетичним порушенням і, таким чином, можуть слугувати ранніми прогностичними ознаками підвищення ймовірності розвитку ПТЕ внаслідок перенесеної ЧМТ. Все це вимагає ретельного дослідження цих механізмів для адекватної діагностики та своєчасного адекватного лікування ПТЕ (Савицький І.В. та ін., 2016; Хубієва З. А. та ін., 2016; Дубенко А. Є. та ін., 2017-2019; Клименко М.О. та ін., 2020; Зябліцев С. В. та ін., 2020; Mukherjee S. et al., 2020).

Клінічна картина ПТЕ часто посилюється розвитком коморбідних станів, які виникають внаслідок травматичного пошкодження мозку та схожих патогенетичних механізмів розвитку і прогресування ПТЕ. Важливу дезадаптує роль у осіб з ПТЕ відіграють коморбідні порушення психо-емоційної сфери. Отже, розуміння особливостей функціонування і закономірностей розвитку патологічних синдромів у хворих з ПТЕ є важливим для прогнозування розвитку та перебігу ПТЕ (Власов П. Н., 2016; Гагара Д. А., Евтушенко С. К., 2018; Літовченко Т. А., 2019; Костенко В. О. та ін., 2020; Мар'єнко Л. Б. та ін., 2020; Fordington S. Manford M., 2020).

Наявні в сучасній літературі дані щодо психоемоційної симптоматики, вплив на неї ліків метаболічної та медіаторної дії є суперечливими та не відповідають на питання стосовно особливостей розвитку і перебігу ПТЕ (Стоянов О. М. та ін., 2017-2020).

Відомо, що когнітивні дисфункції (порушення пам'яті, уваги, брадіфренії), з можливим посиленням депресії є коморбідними станами за вказаних умов. Зазначене пояснюється патогенезом ПТЕ, до якого залучене органічне ушкодження структур мозку, серед яких провідне значення має ушкодження гіпокампу, нейротрансмітерний дисбаланс, особливо при травматичній енцефалопатії, – вказане «хибне коло» ініціюється та прискорюється при подальшій епілептизації ЦНС (Вастьянов Р. С. та ін., 2016, 2019, 2020; Годлевський Л. С. та ін., 2017, 2019; Helmstaedter C., Witt J., 2017; Brady R.D., et al., 2019).

Відомо, що судоми супроводжуються змінами вегетативного регулювання. Крім цього, автономний стан після ЧМТ має значення в подальшому розвитку

патологічного стану. Проте, в науковій літературі вивченню вегетативних розладів не приділяється необхідної уваги.

Відповідно, зростають вимоги до вибору протиепілептичних препаратів з урахуванням їх потенційного впливу на когнітивну сферу (Vorontkova K. V. et al., 2019), корекції функціонального стану ВНС, який безпосередньо впливає на розвиток ПТЕ, а також коморбідності. Важливим вважаємо наступне: корекцію медіаторного обміну, посилення нейропластичності та проведення необхідної нейропротекції, вплив на центральні механізми регулювання соматичної сфери та депресивно-тривожних на шарувань (Гримайло та ін., 2016; Стоянов О. М., 2018-2019).

Вважаємо вкрай важливим своєчасне втручання в патогенетичні механізми симптоматичної епілепсії для запобігання сукупності патологічних процесів вищевказаної ініціації та прогресування детермінанти на ранніх стадіях гіперактивації патологічної системи, яка формується (Вастьянов Р. С. та ін., 2020; Сасенко Я. О. та ін., 2018). Перспективними, на наш погляд, є експериментальні дослідження з використанням оригінальної адекватної та ефективної моделі ПТЕ. При цьому треба враховувати вищезгадану коморбідність у ссавців, а також призводити адекватний підбір, вивчення та тестування як протисудомних ліків, так і адитивних препаратів, які виконують коригуючий вплив на коморбідні ПТЕ-синдроми (Липатова Л. В. та ін., 2017, 2019; Самсонова Т. С., 2017, 2020; Антоненко С. О., 2020; Curia G. et al., 2016; Brady R. D. et al., 2019; Klein P, Tyrlikova I., 2020).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувалася згідно плану ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України в межах виконання НДР "Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу" (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016-2019 рр.) та "Створення єдиної системи збереження соматичного та психічного здоров'я учасників дорожнього руху" (№ державної реєстрації 0118U001849, строки виконання – 2018-2020 рр.).

Дисертант є виконавцем вказаних наукових тем.

Мета роботи. Дослідити в умовах експерименту та в клініці патофізіологічні особливості формування, перебігу посттравматичної епілепсії, а також обґрунтувати нові підходи до оптимізації діагностики і патогенетично обґрунтованої терапії.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Визначити особливості формування та перебігу посттравматичної епілепсії відносно отриманої черепно-мозкової травми.
2. Розробити експериментальну модель посттравматичної симптоматичної епілепсії та вивчити динаміку моторних, неврологічних, поведінкових та емоційних порушень в гострому періоді черепно-мозкової травми.
3. Обґрунтувати, розробити та оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої терапії виявлених порушень у тварин в модельних умовах посттравматичної епілепсії.

4. Обґрунтувати та розробити патогенетично мотивований спосіб лікування пацієнтів з посттравматичною епілепсією та коморбідної патології.

5. З урахуванням даних клініко-експериментального дослідження оцінити ефективність розробленого способу лікування посттравматичної епілепсії.

6. На підставі отриманих даних відокремити основні показники патологічних процесів при посттравматичній епілепсії.

Об'єкт дослідження – моторні, неврологічні, поведінкові, емоційні та вегетативні порушення при посттравматичній епілепсії.

Предмет дослідження – характеристики клінічного перебігу, показники основних коморбідних порушень при посттравматичній епілепсії; модель посттравматичної епілепсії з подальшим тестуванням медикаментозних засобів при гострих та хронічних судомогах.

Методи дослідження – неврологічні, клініко-експериментальні, електрофізіологічні, психометричні, вегетативне тестування, нейровізуалізація, ультразвукова доплерографія, експериментальні патофізіологічні методики: "відкрите поле", поведінкові, тестування когнітивного дефіциту, депресивних симптомів, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблена модель посттравматичної епілепсії, яка є адекватною для відтворення як негайних, так і відтермінованих (хронічних) судом з мінімальною смертністю тварин та дозволяє скоротити терміни формування хронічних судом у тварин, а також є економічно ефективною.

За результатами експериментальних досліджень вперше виявлено, що за умов оригінальної моделі посттравматичної епілепсії індукуються негайні гострі судоми, розлади поведінки, локомоторики, пози, зниження або відсутність больових реакцій, розвиток депресивної симптоматики і когнітивного дефіциту.

Запропонована оригінальна схема лікування посттравматичної епілепсії в модельних умовах із раннім застосуванням етилметилгідроксиперідину сукцинату та пептидних комплексів, що попереджує формування посттравматичної епілепсії, розвиток коморбідних станів, поведінки, когнітивного дефіциту, вазоспазму та виникнення летального виходу у щурів з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

Вперше визначено, що разом із негайними судомогами та тими, що ініціюються та маніфестують протягом першої частини спостереження, за умов відтвореної патології через 2-3 тижні в щурів виникали відтерміновані хронічні судоми, що вказує на епілептогенез, який продовжується у віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

Вперше продемонстровано, що розроблене комплексне застосування вальпроєвої кислоти та адитивної терапії спричиняє усунення когнітивного дефіциту та зниження депресивних проявів ($p < 0,05$). В той же час реєструвався максимальний контроль над судомогами із ліквідацією генералізованих нападів та зниженням частоти фокальних пароксизмів, що вказує на припинення вторинної генералізації патологічного посттравматичного судомного процесу.

Встановлено істотне скорочення латентного періоду посттравматичної епілепсії залежно від ступеню тяжкості черепно-мозкової травми ($p < 0,05$), фокальний компонент судом також був більш притаманний більш тяжкому пошкодженню мозку.

Вперше виявлено, що коморбідні прояви посттравматичної епілепсії у вигляді депресивних симптомів, когнітивного дефіциту, вегетативних дисфункцій частіше реєструвалися при більш тяжкій черепно-мозковій травмі та вираженому клінічному перебігу посттравматичної епілепсії.

Встановлено, що вальпроєва кислота має симпатиколітичні властивості та вірогідно скорочує кількісні проявлення вегетативних кризів, які розвивалися переважно на тлі відповідного вегетативного тону, а при застосуванні комплексної терапії зниження проявів симпатикотонії було в 2 рази з переходом до нормального вегетативного гомеостазу ($p < 0,05$). При цьому реєструвалося поліпшення повноцінної перфузії судин мозку зі зниженням характерного для черепно-мозкової травми та посттравматичної епілепсії вазоспазму, особливо на тлі симпатичного переважання тону вегетативної нервової системи.

Вперше встановлено, що розроблене комплексне лікування посттравматичної епілепсії, окрім пригнічення пароксизмальних проявів, суттєво впливає на коморбідну патологію, перш за все психоемоційну складову, когнітивний дефіцит, а також нормалізує вегетативний статус пацієнтів.

Доведено доцільність застосування нового способу терапії (Інформаційний лист МОЗ України №79-2021, 2021 р.) для диференційованого лікування посттравматичної епілепсії і корекції коморбідних розладів.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані наукові дані щодо патогенетичних механізмів посттравматичної епілепсії, які дозволяють прогнозувати перебіг патологічного стану у віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

Розширені уявлення щодо вегетативних дисфункцій як домінуючого синдрому, який впливає на патогенез та клінічний перебіг посттравматичної епілепсії особливо з кризовими станами за типом панічних атак, які легко виникали на тлі переважання симпатикотонії.

Вперше продемонстровано, що при застосуванні розробленого лікувального комплексу протисудомної та адитивної терапії контроль над нападами був максимальним зі значним скороченням ($p < 0,01$) їх кількості порівняно з монотерапією протіепілептичними препаратами.

Вперше доведено, що застосування ступеневої – в/в, в/м, та пероральної терапії етилметилгідроксиперідину сукцинатом, а також ендоназальне введення пептидних сполук попереджає формування посттравматичної епілепсії та летальний вихід у щурів на моделі посттравматичної епілепсії у гострому періоді з потенційованим протективним ефектом по відношенню до спричинених посттравматичною епілепсією порушень поведінки, больової чутливості, вираженості вазоспазму.

З урахуванням того, що вегетативні дисфункції впливають на епілептогенез та подальший розвиток посттравматичної епілепсії, вперше обґрунтовано доцільність застосування протіепілептичних препаратів та адитивної терапії

посттравматичної епілепсії залежно від стану автономного тону, при цьому комбінація вальпроєвої кислоти з етилметилгідроксиперідину сукцинатом та пептидними комплексами є найбільш ефективною у разі симпатичного напрямку вегетативного тону.

Запропоновано спосіб лікування посттравматичної епілепсії, який, окрім контролю над нападами, впливу на їх частоту та вегетостабілізуючий ефект, позитивно впливає на психоемоційні, когнітивні та інші коморбідні розлади.

Розроблений та впроваджений в практику «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях» (патент України № 122897) та «Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнітивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом» (патент України №131228). Розроблені та запатентовані «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях» (патент України №119911) та Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнітивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом (патент України №119831).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувальну практику КНП «Міська клінічна лікарня №10» ОМР (м. Одеса) та Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса) а також через 2 інформаційні листи МОЗ України та 1 рацпропозицію.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету та Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. За результатами роботи виданий навчальний посібник «Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях. Шкали, тести та опитувальники для оцінки дрижальних гіперкінезів».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Спільно з науковим керівником, професором Стояновим О.М. визначена тема дисертаційної роботи, мета і завдання дослідження. Автор самостійно провела інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми. Розробила програму та алгоритм обстеження, відбір груп пацієнтів та експериментальних тварин.

Дизайн дослідження, включаючи його програму, визначення мети із задачами її реалізації, а також об'єкта, предмета запропоновані автором. Також автором обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання первинного матеріалу власноруч зібраному.

Автор самостійно провела клініко-неврологічне обстеження і лікування пацієнтів з ПТЕ та коморбідних порушень, брала участь в експериментальних та нейрофізіологічних дослідженнях, провела повний обсяг психометричного і вегетативного тестування з використанням відповідних проб і тестів, виконала статистичний аналіз і узагальнила результати дослідження.

Ідеї та розробки співавторів колективно опублікованих робіт у дослідженні не використовувалися. Загальна комплексна оцінка клінічних та експериментальних складових дослідження обговорена з науковим керівником, узгоджені також основні висновки та наукові положення.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень висвітлені на Науково-практичній конференції "Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине" (14 вересня 2017 р., м. Одеса); Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р., м. Суми); Виїзній спільній конференції науково-практичних товариств неврологів Одеської області та обласній асоціації патофізіологів "Актуальные вопросы нейронаук" (9 лютого 2018 р., м. Ізмаїл); XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку-2018" (19 квітня 2018 р., м. Вінниця); Науково-практичній конференції "Патофизиология почек и водно-солевого гомеостаза" (15 лютого 2018 р., м. Одеса); Міжнародній конференції "XVII Чтения им. В.В. Подвысоцкого" (24 травня 2018 р., м. Одеса); Міжнародній конференції студентів та молодих вчених "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини" (19 квітня 2018 р., м. Одеса); Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання сучасної неврології" (13 березня 2020 р., м. Харків); VIII Національному конгресі патофізіологів України присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (15 травня 2020 р., м. Одеса); I Міжнародній науково-практичній конференції НПП та молодих науковців «Актуальні аспекти розвитку науки і освіти». ОДАУ України (13 квітня 2021 р., м. Одеса).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 18 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових журналах (4 – в журналах іноземних видавництвах), 8 тез у матеріалах з'їздів, конференцій, а також 4 патенти України на винахід та корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 204 сторінках комп'ютерного тексту, містить анотацію, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації. Перелік використаних літературних джерел містить 319 джерел, з них 225 кирилицею, 94 латиницею. Робота ілюстрована 24 рисунками і 5 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційна робота складається із двох частин: експериментальної та клінічної. Клінічні дослідження та обстеження пацієнтів проводили на базі неврологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні. Аналіз отриманих клінічних даних, а також дослідження вегетативних дисфункцій та вегетативного тону проводили на базі кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету.

Експериментальні дослідження проводили на базі експериментально-біологічної клініки (віварію) Одеського національного медичного університету.

В клінічній частині роботи був обстежений 41 пацієнт з діагностованою ПТЕ. Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися певними критеріями (Гриненко О.Г та ін. 2011). Разом із клініко-неврологічним обстеженням проводилося вивчення стану ВНС за показниками: наявності ознак вегетативної дисфункції (Вейн О.М., 2003) вегетативного тону (ВТ) за показниками розробленої «анкети 24 стигм для експрес-діагностики ВТ»; нейровізуалізація за допомогою МРТ на апараті МР-томографі «Hitachi AIRIS II» фірми Hitachi Medical systems America, Inc. (США) напругою 1,5 Т в режимі T1W, T2W, FFE, FLAIR; дослідження короткочасної та довготривалої пам'яті – тест Лурія А.Р. на запам'ятовування 10 слів; для виявлення психоемоційних порушень – Госпітальна Шкала Тривоги і Депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale або HADS); для дослідження церебральну гемодинаміку досліджували застосовували УЗДГ – «SONDOS 8000» фірми «Sonotechi» (Німеччина); для реєстрації біоелектричної активності кори мозку застосовували електроенцефалографію за допомогою апарату "Нейрон-спектр-4 / ВМП ("Нейрософт").

В якості методики лікування всі пацієнти отримували тривалу протисудомну терапію на основі вальпроєвої кислоти (ВПК) Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від додаткової адитивної терапії – магнерот (Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Німеччина), послідовно: в/в, в/м, перорально – мексиприм ("Stada Arzneimittel AG", Німеччина), ендоназально – 0,1 % семакс (АСТН (4-7), Pro-Gly-Pro trifluoroacetate salt, L-Methionyl-L-a-glutamyl-L-histidyl-L-phenylalanyl-L-prolylglycyl-L-proline trifluoroacetate salt, Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro). В основній групі (29 пацієнтів) терапію призначали згідно розробленого способу лікування ПТЕ, в контрольній (12 пацієнтів) – тільки ВПК. Всіх пацієнтів було обстежено через 1, 3 та 6 місяців.

При виконанні експериментальної частини наукової роботи дотримувались вимог закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження» (Відомості Верховної Ради України – 2006 №27. – С. 990), а також «Науково-практичних рекомендацій по утриманню лабораторних тварин і роботі з ними» ДФУ МОЗ України (Протокол №8 від 22.06.2012 року).

Експерименти проведені за умов гострого та хронічного досліду на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Закон України від 21.02.2006, №3447-IV). Протокол № 4/15 від 02.04.2021 р. засідання комісії з етичних питань та біоетики ДП УНДІ МТ МОЗ України. Відповідно до критеріїв відбиралися здорові тварини, тестувалися за шкалою неврологічних порушень модифікованої Ohno K. et al. (1984).

Для відтворення ЧМТ 54 дослідним щурам, які були зафіксовані у стереотаксичному приладі, травму наносили грузом масою 50 г на тім'яно-потиличну ділянку мозку. Після цього для відтворення судомного синдрому під кетаміновим (2.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) або нембуталовим (30-35 мг/кг, внутрішньоочеревинно) наркозом щурам стереотаксично білатерально вводили аутокров (100 мкл) у тім'яно-скронеvu ділянку обох півкуль за координатами

стереотаксичного атласу ($AP=2,7$; $L=3,5$; $H=5,7$) (Paxinos G., Watson C., 2013). Щури були розподілені на групи залежно від лікування мексипримом, семаксом, їх комбінацією, враховували також тварин без лікування та групи інтактних щурів.

Рухову активність щурів оцінювали в тесті «відкрите поле», больові реакції за допомогою проби стиснення кінчика хвоста. Для вивчення оперативної і довготривалої пам'яті у тварин з 4 по 7 добу експерименту використовувався тест водного лабіринту Моріса (Клочков С.Г., 2015); для реєстрації емоційних розладів тварини досліджувалися в тесті підвішування за хвіст (Шевченко А.В., 2018).

У другому блоці експерименту для подальшого вивчення формування ПТЕ через 1 місяць з моменту її відтворення були сформовані 3 групи з 39 експериментальних тварин: 1 група – без медикаментозної терапії, 2 група – тварини отримували – ВПК; 3 група – тварини отримували ВПК і комбіновану терапію коморбідних ПТЕ розладів (мексиприм і семакс в аналогічних першому блоку експерименту дозуваннях). Таку адитивну терапію призначали на першому тижні і через 14 діб – в останній тиждень експерименту. Оцінювали частоту, тривалість та інші характеристики пароксизмів, а також коморбідних станів за допомогою тесту Моріса та підвішування за хвіст. Інтенсивність судом оцінювали за 5-бальною шкалою Racine R.J. (1972).

Отримані результати обробляли за допомогою одноваріантного критерію ANOVA, який у разі відповідності критерію достовірності супроводжувався тестом Neuman-Keuls. В разі нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали з застосуванням непараметричного тесту Kruscall-Wallis. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Після відтворення оригінальної моделі ПТЕ в першому блоці експерименту з нанесенням ЧМТ та введенням аутокрові в порожнину черепу щурам вводили: фізіологічний розчин (1 група); етилметилгідроксипіридину сукцинат (2 група); семакс (3 група) та здійснювали сумісне їх введення (4 група). До 5-ї групи входили інтактні тварини.

Через 24 годин з моменту відтворення ПТЕ у 6 з 15 щурів больові реакції були відсутні, у решти щурів у відповідь на заціплення хвоста спостерігалася вокалізація та незначні локомоції. Середня тяжкість больових реакцій склала $0,75\pm 0,42$ бали, що було на 26 % менше, ніж у щурів через 6 годину з початку досліду ($p<0,05$). Самостійне застосування мексиприму та семаксу не змінювало вираженість больових реакцій – вони залишалися на більш інтенсивному рівні порівняно з таким в групі 2, в той час як при комбінованому застосуванні препаратів 7 із 12 щурів демонстрували лише голосову реакцію на дії больового подразника – середня вираженість больових реакцій була вдвічі менше порівняно з таким показником в групах щурів, яким окремо вводили мексиприм та семакс ($p<0,05$, Рис. 1).

Подальші спостереження вираженості больових реакцій та вплив на цей показник у щурів з постравматичним судомним синдромом терапії мексипримом та семаксом виявив таку ж саму тенденцію, при якій максимальне зменшення больової реакції до 7-ї доби досліду реєструвалося в групі з комбінованим введенням вказаних двох препаратів (Рис. 1).

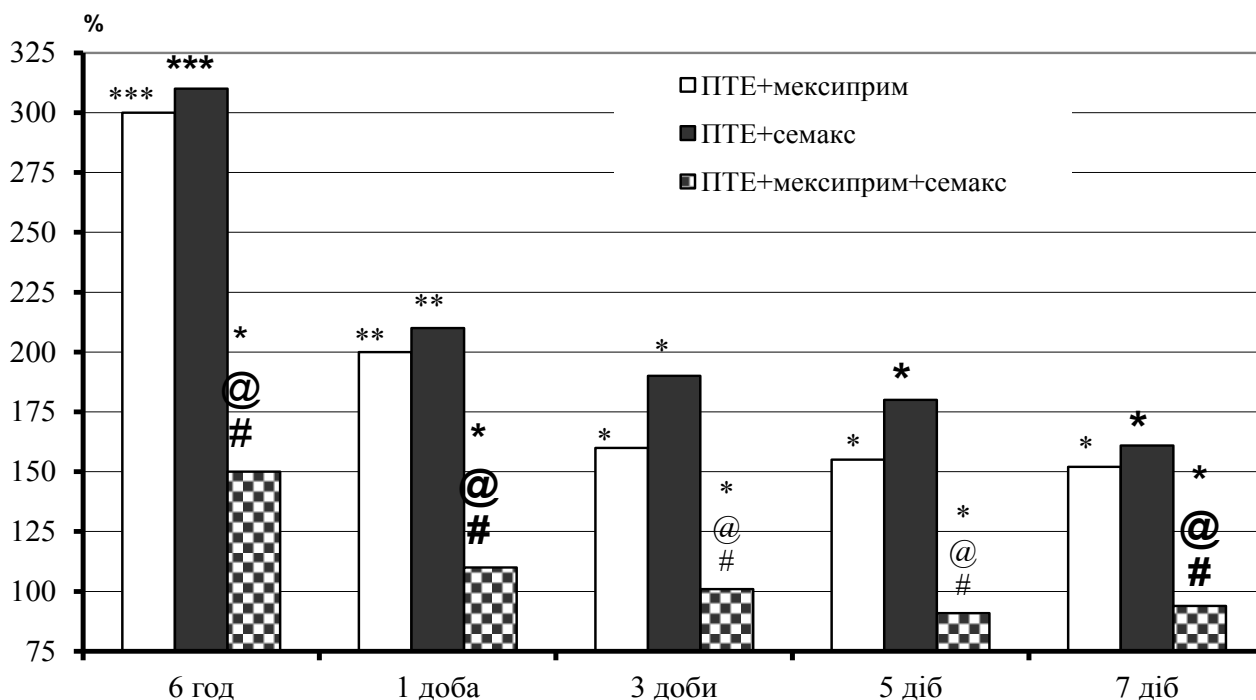


Рис. 1. Динаміка больової чутливості щурів з посттравматичним судомним синдромом за різних умов фармакологічної корекції

Позначення: за віссю абсцис – час з моменту відтворення моделі посттравматичної епілепсії.

За віссю ординат – досліджуваний показник у % по відношенню до такого в групі контролю (щери з посттравматичною епілепсією без фармакологічної корекції), прийнятого за 100 %.

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом без фармакологічної корекції; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом та введенням мексиприму; @ – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з посттравматичним судомним синдромом та введенням семаксу (група 4; у всіх обрахуваннях застосовано ANOVA + Newman-Keuls критерій).

Зареєстровано відновлення когнітивного дефіциту з максимумом при спільному застосуванні мексиприму та семаксу (Рис. 2; $p < 0,05$) у вигляді скорочення часу просторового навчання і пам'яті в 2 рази. Тварини демонстрували поліпшення результатів в двох кінцевих точках латентного періоду, орієнтованого на спробу втечі при підвішуванні за хвіст як у першому епізоді, так і при адинамії вказують на депресивні прояви, що пояснюється тим, що раннє використання запропонованих патогенетично обґрунтованих препаратів може попереджати наслідки ЧМТ та формування ПТЕ з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

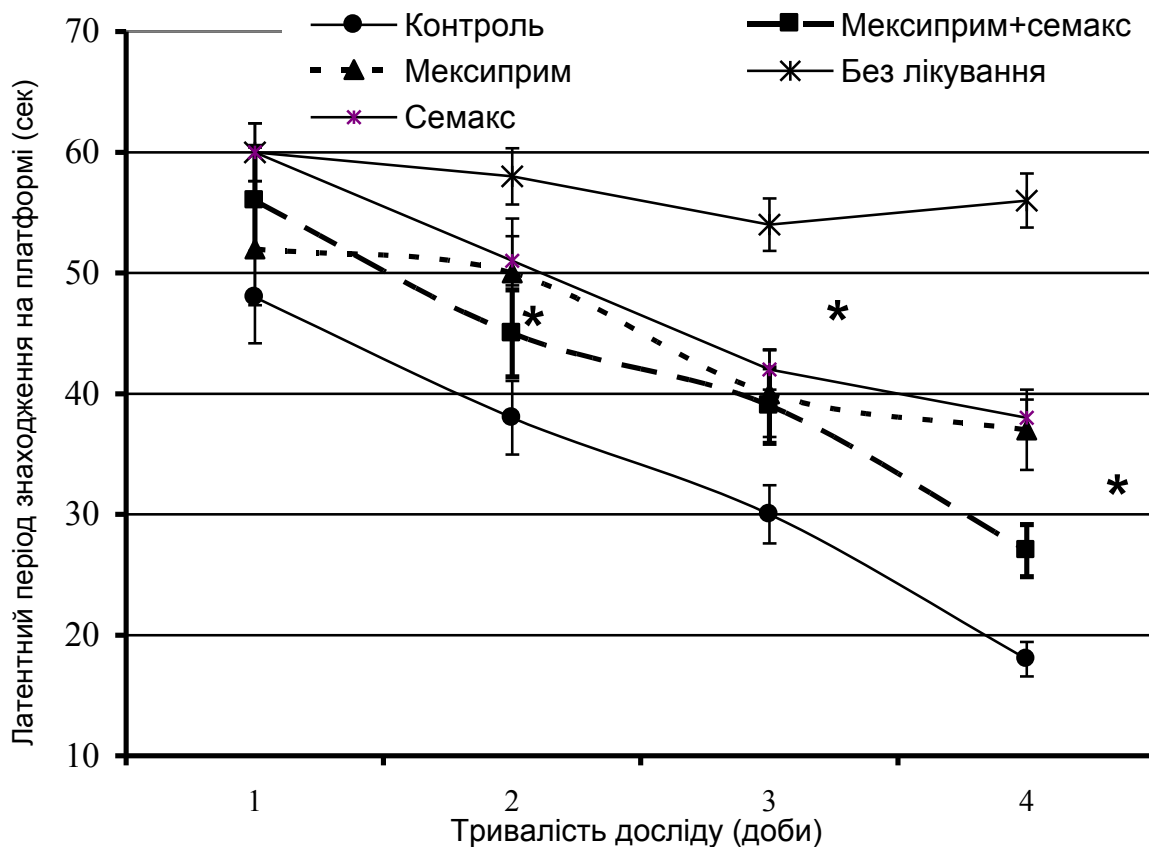


Рис. 2. Середній латентний період знаходження платформи в групах тварин
Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким в контролі (статистичний критерій АНОВА + Newman-Keuls).

По закінченню експерименту на 7 добу у щурів, що вижили, максимальною за тривалістю збереження активної реакції була група 5: в 2,2 рази – по відношенню до групи 2 ($p < 0,01$); в 1,8 і 1,9 рази в групах 3 і 4 ($p < 0,05$), однак показники латентності первинного епізоду на 11 % не досягали нормальних показників у інтактних тварин групи 1 (Рис. 3).

Латентний період реакції повної відсутності рухів наступав значно пізніше першого епізоду і в середньому подовжувався в експериментальних групах в 1,7-1,9 рази. У групі 5 цей час з повною нерухомістю тварини був максимально тривалим серед усіх інших груп травмованих тварин і склав $211,1 \pm 24,8$ с, що значно перевищувало аналогічний показник у групі 2 (в 2,4 рази, $p < 0,01$), а також в групах 3 і 4 (в 1,8 і 1,7 рази; $p < 0,05$; Рис. 3).

Після завершення першого етапу експерименту в гострому/підгострому періоді ЧМТ з формуванням негайних судом у другому блоці виявлено, що у 58,9 % щурів, що вижили, судоми тривали протягом наступних тижнів до початку другого блоку. У 16 гризунів вони виникли після перерви через 2-3 тижні, що вказує на триваючий епілептогенез з формуванням хронічних судом, властивих ПТЕ.

На відміну від гострого періоду ЧМТ, в якому переважали фокальні і поліморфні напади (89,7 %), до 4 тижня кількість тварин з білатеральним тоніко-клонічними судомами з фокальним початком зросла в 2,8 рази (на 28 %), $p < 0,05$.

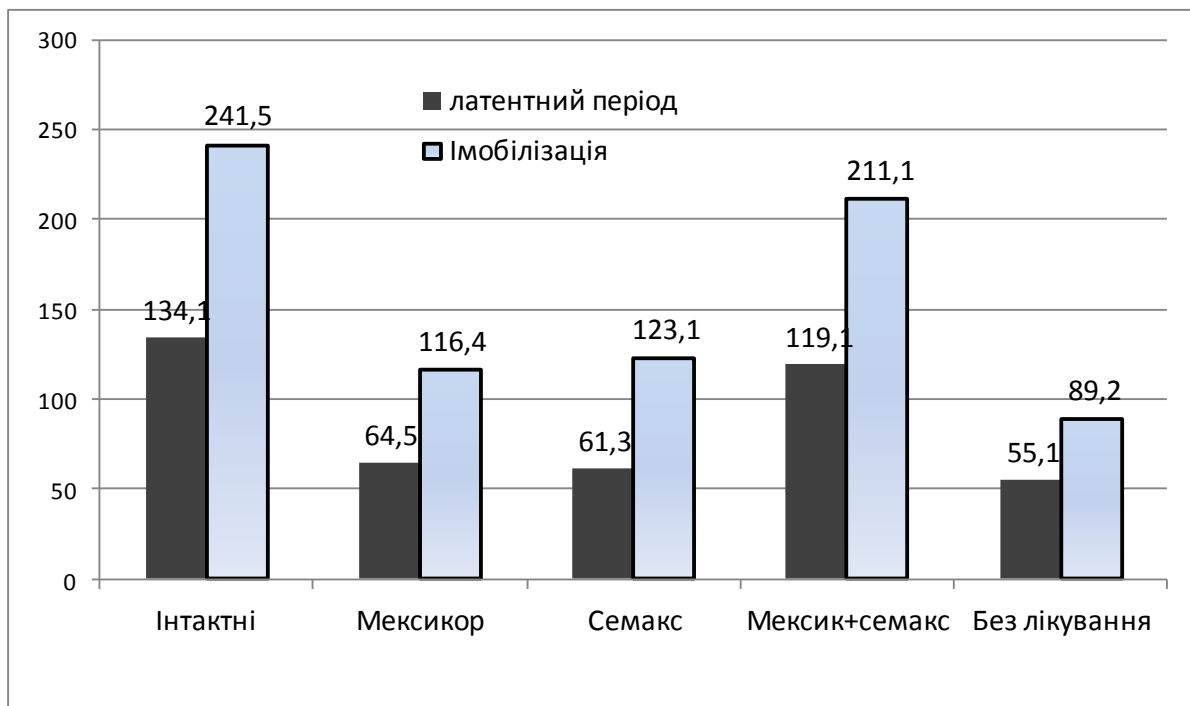


Рис. 3 Середні значення латентного періоду та імобілізації тварин в тесті підвішування за хвіст

Решта (39 тварин) через місяць після відтворення ПТЕ були розділені на 3 групи: без медикаментозної корекції; із застосування протиепілептичних препаратів, із застосуванням найбільш ефективної комбінації, апробованої в першому блоці – мексиприму та семаксу.

На момент початку 2-го блоку досліджень середня частота нападів склала $2,03 \pm 0,11$ с, середня їх тривалість – $19,3 \pm 5,8$ с.

Слід зазначити, що в групі застосування ВПК зареєстровано деякий позитивний вплив на когнітивний дефіцит, який розвивається внаслідок травм і гальмування триваючої епілептизації, що відображено в досліджених показниках, Також зафіксовано, що вказаний препарат запобігає когнітивному дефіциту від повторних ушкоджень пов'язаних з частими судомами.

Після проведеного курсового лікування протисудомними та адитивними препаратами були досягнуті максимальні позитивні результати з контролю над судомами у 58,8 % ($p < 0,05$) з повною ліквідацією генералізованих нападів, тоді як частота фокальних знизилася в 2,3 рази ($p < 0,01$). Значне поліпшення в когнітивній сфері також досягнуто в групі комбінованої терапії ($p < 0,05$), при цьому середні значення наближалися до даних інтактних тварин, отриманих в першому блоці дослідження.

В наступній частині дисертаційної роботи проводили клінічне дослідження та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів із ЧМТ.

При обстеженні пацієнтів працездатного віку з ПТЕ, переважали чоловіки (75,6 %) та особи які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (73,2 %). Час формування ПТЕ скорочувався у залежності від тяжкості ЧМТ в анамнезі: легка закрыта ЧМТ (ЛЗЧМТ) – $21,4 \pm 2,1$ міс; середнього ступеня тяжкості ЧМТ –

14,4±1,8 міс ($p<0,05$); важкої ЧМТ – 8,0±2,0 міс ($p<0,05$). Середня частота нападів склала 2,93± 0,8 міс.

Фокальні напади реєструвалися у 26 пацієнтів (63,4 %); білатеральні – у 15 (36,6 %), з них із фокальним початком – 11 (73,3 %); таким чином, наявність фокального компонента досягала 90,2 %, $p<0,05$. При ЛЗЧМТ переважали білатеральні напади (83,3 %, $p<0,05$); при середньої тяжкості фокальні напади становили більшість – 68,3 % ($p<0,05$); при важкій ЧМТ реєструвалися фокальні напади із подальшою (66,7 %) білатерізацією збудження нейронів мозку.

Синдром вегетативної дисфункції (СВД) спостерігався у 87,8 % випадків. Пароксизмальні автономні розлади відзначалися більш ніж у половині досліджених з переважанням симпато-адреналових проявів за типом панічних атак (ПА) – 58,5 %. що притаманне для остаточних явищ ЧМТ та перебігу ПТЕ, як коморбідних проявів СВД. Вегетативні кризи (ВК) переважно розвивалися у осіб які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (58,3 %, $r=0,51$, $p<0,05$). Також реєструвалися: ліквородинамічний (43,9 %); вестибулярний (12,2 %); церебрально-вогнищевий (36,6 %); астенічний (34,1 %), підкірковий (4,9 %) синдроми.

За станом "вегетативного портрету" найчастіше реєструвалася симпатикотонія (56,1 %, $p<0,05$), нормотонія (19,5 %), ваготонія (19,5 %). При ЛЗЧМТ та ЧМТ середньої тяжкості симпатична спрямованість вегетативного тонуусу склала 60,0 % та 63,3 % відповідно ($p<0,05$); при тяжкій ЧМТ превалювала вагальна спрямованість ВТ (83,3 %, $p<0,05$).

Розподіл типів нападів – при симпатикотонії та ейтонії превалювали фокальні пароксизми ($p<0,05$). При ваготонії наростала кількість білатеральних нападів з фокальним початком. Терміни формування ПТЕ мали взаємозв'язок зі станом вегетативного тонуусу. При ваготонії було максимальне його скорочення (12,3±2,1 міс), що на 2,2 міс менше ніж при симпатикотонічній спрямованості, і на 4,2 міс – при ейтонії ($p<0,05$).

Клінічна характеристика головного болю вказує на виражену церебральну ангіодистонію з превалюванням головного болю напруги (62,9 %) та інших цефалгій вегетативно-судинного характеру, що опосередковано вказує на вазоспазм, особливо на тлі переважання симпатикотонії (56,1 %, $p<0,05$). Больовий синдром в шиї підсилював ангіоспазм в хребетних артеріях, що було додатковим рефлекторним стимулом розвитку симптоматичної Е.

Протягом інтеріктального періоду у 14,6 % випадків на електроенцефалограмі патологічного біоелектрогенезу не виявлено. У половині спостережень зареєстровані ознаки неспецифічного характеру (51,2 %). У 73,2 % випадків був знижений індекс альфа-ритму, превалювала низькоамплітудна поліформна активність та збільшувався високочастотний індекс.

Локальна вогнищева активність за даними електроенцефалографії зареєстрована у 15 (36,6 %) пацієнтів. Були характерні комплекси "гостра-повільна хвиля", "пік-хвиля", регіональні гострі хвилі та їх уповільнення. Така епіактивність переважала при високій частоті нападів ($p<0,05$).

Скарги на зниження пам'яті та інші когнітивні розлади сягали 82,9 %. Продуктивність довільного заучування вербального матеріалу була знижена в порівнянні з нормою у всіх пацієнтів. Окрім сформованої ПТЕ на стан

короткочасної та довготривалої пам'яті безпосередньо впливає ступінь травматичного пошкодження мозку в анамнезі з мінімальним відтворенням слів при тяжкій ЧМТ (на $4,8 \pm 0,3$ слова, $p < 0,05$ для короткочасної; на $5,8 \pm 0,6$ слова, $p < 0,05$ для довготривалої пам'яті).

Скарги на психо-емоційні наслідки сягали 60,9 %. Депресивні коморбідні до ПТЕ прояви частіше спостерігалися при фокальних та фокальних з подальшим поширенням гіперактивності нейронів на півкулі мозку (94,7 %, $p < 0,05$), превалювала скронева локалізація патологічного процесу ($p < 0,05$) та на тлі переважної ваготонії (47,4 %). Відсоток кількості осіб з наявною депресією прогресивно підвищувався в залежності від тяжкості перенесеної ЧМТ з максимумом випадків 83,3 % при тяжкій травми мозку ($p < 0,05$).

Після запропонованого лікування згідно інформаційного листа МОЗ України (№ 79-2021, Київ, 2021) на тлі проти судомної терапії ВПК напади були відсутні за періодом спостережень – 24 тижні у 49 пацієнтів, що склало 63,4 %. При застосуванні запропонованої адитивної терапії додатково до ВПК (основна група) цей показник був вищим і склав 68,9 % порівняно з відповідним показником в контрольній групі – 50,0 %.

Середня кількість нападів у всіх обстежених пацієнтів склала $1,42 \pm 0,5$ міс, проти $2,93 \pm 0,8$ міс до лікування. В основній групі ці значення були нижчими – $1,19 \pm 0,2$ міс. Кількість пацієнтів з припиненням нападів основної та контрольної груп скоротилася – фокальних на: 77,8 % та 50,0 %; білатеральних на 54,5 % та 50,0 % відповідно. Частота виникнення нападів в осіб у яких вони зберігалися в процесі лікування скоротилася до 1 в 3 міс (33,3 %), $p < 0,05$, або до 1 в міс (66,7 %).

В процесі терапії в основній групі напади були контрольовані у відповідності зі тяжкістю перенесеної ЧМТ: при ЛЧМТ – у 75,0 %, середній тяжкості – 76,2 ($p < 0,05$), при важкій – 25,0 %.

Знизилась кількість скарг на цефалгії при використанні запропонованої терапії ($p < 0,05$). Аналогічні позитивні зміни стосувалися інших основних суб'єктивних переживань де переважали вегетативні дисфункції ($p < 0,05$).

При цьому збільшилася кількість осіб з симпато-парасимпатичною рівновагою з максимумом в основній групі – в 2 рази ($p < 0,05$), з початковою симпатикотонією – скоротилася з 55,2 % до 27,6 %, тобто в 2 рази ($p < 0,05$), що може вказувати на наявність симпатиколітичного ефекту. Кількість випадків кризових станів скоротилася в основній підгрупі – в 2,2 рази ($p < 0,05$). При цьому на тлі симпатикотонії цей показник був максимальним.

Кількість осіб з депресивними симптомами за госпітальною шкалою тривоги та депресії HADS скоротилася в основній групі на 61,5 % ($p < 0,05$) проти 33,3 в контрольній групі. Тривожні симптоми також редукувалися вдвічі, причому тільки в основній групі. Симпатиколітичний ефект підтверджувався тим, що ліквідація симптомів тривоги та депресії відбувалася на тлі симпатикотонії (в 83,3 % та 50,0 %, відповідно).

Вірогідно відтворювалися когнітивні функції у пацієнтів з ПТЕ в т.ч. поліпшення стану довготривалої та короткочасної пам'яті при застосуванні запропонованої терапії ($p < 0,05$).

В процесі лікування нормалізація біоелектрогенезу відбулася у 37,9 % ($p < 0,05$) в основній групі, 16,7 % – у контролі. З урахуванням випадків нормального біоелектрогенезу ці показники склали 51,7 % ($p < 0,05$) та 33,3 %, відповідно.

Дані значень RI та ЛШК вказують на поліпшення повноцінної перфузії в основній групі ($p < 0,05$), а також зниження вазоспазму, особливо на тлі симпатикотонії ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичне узагальнення та нові результати, що вирішують наукове завдання, суть якого полягає у вивченні патофізіологічних особливостей формування та перебігу посттравматичної епілепсії, оптимізації діагностики та розробки патогенетично мотивованої терапії в клініці та експерименті.

1. Середні строки формування ПТЕ у осіб працездатного віку (від 18 до 40 років) склали $14,3 \pm 1,4$ міс, однак в залежності від тяжкості травми мозку відбувається їх скорочення (ЛЗЧМТ – $21,4 \pm 2,1$ міс; середній ступінь тяжкості ЧМТ – $14,4 \pm 1,8$ міс ($p < 0,05$); тяжка ЧМТ $8,0 \pm 2,0$ міс ($p < 0,05$). При цьому превалює фокальний компонент нападів (90,2 %, $p < 0,05$). Коморбідні синдроми, як провідні також спостерігалися при більш тяжкій ЧМТ, в т.ч. когнітивний дефіцит (82,9 %, $p < 0,05$), депресивні симптоми (83,3 %, $p < 0,05$), особливо при наявності фокальних судом (94,7 %) з превалюванням скроневої локалізації патологічного процесу ($p < 0,05$) та на тлі переважання ваготонії (47,4 %, $p < 0,05$).

Вегетативні кризи спостерігалися за типом ПА і реєструвалися у осіб які перенесли ЧМТ середнього ступеню тяжкості (58,3 %, $r = 0,51$, $p < 0,05$). Цефалгічний синдром вегетативно-судинного характеру розвивався на тлі домінуючої симпатикотонії ($p < 0,05$).

Наявність у 87,8 % ($p < 0,05$) спостережень вегетативних дисфункцій можна розцінювати як коморбідний ПТЕ стан.

2. За умов оригінальної моделі ПТЕ у щурів в гострому періоду реєструються порушення пози, локомоторної активності, больової реакції, просторового навчання, пам'яті, депресивної симптоматики, наявними є негайні судоми порівняно з контролем ($p < 0,05$), Раннє лікування є максимально ефективним при сумісному застосуванні мексиприму та семаксу з потенційованим протективним ефектом протягом 7 діб у відношенні до спричинених ПТЕ порушень ($p < 0,05$), попереджає формування вазоспазму зі зниженням летальності тварин ($p < 0,05$), когнітивного дефіциту (в 2 рази, $p < 0,05$), депресивних симптомів ($p < 0,05$).

3. У 58,9 % щурів, що вижили при відсутності терапії, судоми тривали протягом наступних трьох тижнів, а у 41,1 % тварин вони виникали через 2-3 тижні, що вказує на триваючий епілептогенез в умовах ефективної моделі ПТЕ. На відміну від гострого періоду ЧМТ, в якому реєструвалися різні пароксизми (89,7 %), до 4-го тижня кількість тварин з білатеральним тоніко-клонічними судомами з фокальним початком зросла в 2,8 рази (на 28 %, $p < 0,05$), що свідчить про формування в короткі терміни хронічних судом. Експериментальне

застосування ВПК контролювало хронічні судоми у 41,7 % випадків (сумарна інтенсивність при їх збереженні знизилася з $2,7 \pm 1,0$ до $1,3 \pm 0,4$ балів, тобто в 2 рази), припиняло різні типи пароксизмів, а також їх трансформацію у генералізовані судоми.

4. Монотерапія ПТЕ препаратами вальпроєвої кислоти дозволяє контролювати різні типи нападів з одночасним позитивним впливом на розлади когнітивної, психоемоційної та вегетативної сфер, які залучені до посттравматичного епілептогенезу.

Застосування ВПК в комбінації зі ступеневою в/в, в/м, пероральною терапією етилметилгідроксиперідину сукцинатом та ендоназальне введення пептидних сполук попереджує формування ПТЕ в модельних умовах.

Застосування ВПК та вказаної адитивної терапії спричиняють протисудомну дію, при цьому комплексна терапія досягає контролю над пароксизмами ($p < 0,05$), знижує їх інтенсивність ($p < 0,05$) та трансформацію з вторинною генералізацією ($p < 0,05$), тобто благодійно впливає на епілептогенез, а також ліквідує коморбідні стани пацієнтів з ПТЕ.

5. Кількість осіб з початковою симпатикотонією скоротилася з 55,2 % до 27,6 % (в 2 рази, $p < 0,05$). Вірогідний вегетотропний ефект був характерним для призначення ВПК в якості монотерапії, при цьому контроль над судомами був максимальний при висхідній симпатикотонії як в основній (87,5 %, $p < 0,05$), так і контрольній (83,3 %, $p < 0,05$) групах. Скорочення кількості ВК в 2,2 рази ($p < 0,05$), покращення повноцінної перфузії мозку ($p < 0,05$), а також зняття вазоспазму, за даними УЗДГ, в основній групі ($p < 0,05$) також відбувалося на тлі зниження симпатичного тону ВНС.

6. Оригінальна модель посттравматичної симптоматичної епілепсії відтворює негайні судоми та формує в короткі строки хронічні пароксизми. Епілептогенез, як патологічний процес, триває у віддаленому періоді ЧМТ у вигляді наявності хронічних судом та їх патоморфозу.

Враховуючи той факт, що вегетативні дисфункції домінують та впливають на патогенез ПТЕ, їх корекція, особливо симпатичного переважаючого тону, вірогідно скорочує прояви патологічних процесів у вигляді якісних та кількісних проявів посттравматичної симптоматичної епілепсії.

Раннє проведення патогенетично обґрунтованої терапії попереджає розвиток наслідків ЧМТ та формування ПТЕ з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу, а також з вторинною генералізацією судом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У посттравматичному періоді доцільним є сумісне застосування ступеневої – в/в, в/м, та пероральної терапії етилметилгідроксиперідину сукцинатом та ендоназальне введення пептидних сполук, що попереджуватиме формування ПТЕ та летальний вихід у щурів із модельованою ПТЕ у гострому періоді ЧМТ з потенційованим протективним ефектом у відношенні до спричинених ПТЕ порушень поведінки, больової чутливості, виразності вазоспазму.

2. З урахуванням того, що вегетативні дисфункції впливають на епілептогенез та подальший розвиток ПТЕ, обґрунтованою є доцільність застосування антиепілептичних препаратів та адитивної терапії ПТЕ залежно від стану автономного тонуусу, при цьому комбінація ВПК з етилметилгідроксиперідину сукцинатом та пептидними комплексами найбільш ефективна при симпатичному вегетативному тонуусі.

3. Запропонований спосіб лікування ПТЕ, який додатково до контролю на нападами, впливу на їх частоту та вегетостабілізує ефекту позитивно впливає на психоемоційні, когнітивні та інші коморбідні розлади.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Антоненко С.О., **Капталан А.О.** Участь вегетативної системи щодо пароксизмальності та формування посттравматичної епілепсії. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (11): 889-904 (Внесок здобувача – дисертант узагальнила результати і сформулювала висновки).

2. Antonenko S.A., Stoyanov A.N., Gryshchenko G.V., Skorobrekha V.Z., **Капталан А.О.** Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 5 (6): 9–16 (Внесок здобувача – дисертант приймала участь в обстеженні хворих та оформленні статті до друку).

3. **Капталан А.О.**, Лебедь О.П. Особливості клінічного перебігу посттравматичної епілепсії. *Central European Journal for Science and Research*. 2021; 1 (67): 61-64. (Внесок здобувача – дисертант приймала участь в обстеженні хворих та оформленні статті до друку).

4. **Капталан А.О.**, Stoyanov A.N., Ostapenko I.O. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (1): 140-152. (Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку).

5. **Капталан А.О.**, Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021; 1 (63): 76-84. (Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала матеріал до друку).

6. **Капталан А.О.**, Andreeva T.O., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Oliinyk S.M. Comorbid disorders in posttraumatic and post-success epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11 (3): 113-120. (Внесок здобувача – дисертант аналізувала літературу, узагальнила результати, сформулювала висновки та підготувала статтю до друку).

7. Стоянов О.М., Колесник О.О., Антоненко С.С., Мащенко С.С., Стоянов А.О., **Капталан А.О.**, Бакуменко І.К. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях : патент України № 122897. Бюл. № 2 від 25.01.2018.

8. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., **Капталан А.О.**, Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними

дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №131228. Бюл. №1, від. 10.01.2019.

9. Стоянов О.М., Колесник О.О., Антоненко С.С., Мащенко С.С., Стоянов А.О., **Капталан А.О.**, Бакуменко І.К. Спосіб лікування тремору при церебральних ангіодистоніях : Патент України №119911. Бюл. №6 від. 27.06.2019.

10. Стоянов О.М., Мащенко С.С., Бакуменко І.К., **Капталан А.О.**, Колесник О.О. Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вестибулярними дисфункціями та когнитивними порушеннями в хворих шийним остеохондрозом : патент України №119831. Бюл. №15 від. 12.08.2019.

11. Стоянов О.М., Колесник О.О., Мащенко С.С., **Капталан А.О.** Досягнення одеської школи нейронаук стосовно вивчення тремору як об'єктивного критерію стану здоров'я. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине: материалы научно-практической конференции (14 вересня 2017 р.). Одесса, **2017**: 110-115.

12. Стоянов О.М., **Капталан А.О.** Судомні прояви після ішемії мозку: збірник тез доп. Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту СДУ (15 листопада 2017 р.). Суми, **2017**: 82-83.

13. Колесник О.О., **Капталан А.О.**, Мащенко С.С. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Перший крок в науку-2018: матеріали XV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (18-19 квітня 2018 р.). Вінниця: ВНМУ, **2018**: 347.

14. Колесник О.О., **Капталан А.О.**, Добрава К.А. Можливості терапії дрижальних гіперкінезів при вегетативних і судинних дисфункція. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: тези доповідей наукової конференції студентів та молодих вчених (19 квітня 2018 р.). Одеса: ОНМедУ, **2018**: 96-97.

15. Колесник Е.А., Стоянов А.Н., Мащенко С.С., Бурля О.К., **Капталан А.О.** Церебральная ангиодистония в структуре энцефалопатии на фоне сахарного диабета. *Бюллетень XVII Чтений им. В.В.Подвысоцкого*. Одесса : УкрНИИ медицины транспорта (24-25 травня 2018 р.). Одеса, **2018**: 106-107.

16. Антоненко С.О., Стоянов О.М., **Капталан А.О.**, Олійник С.М. Вегетативний супровід формування посттравматичної епілепсії. Тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (13-15 травня 2020 р.). Одеса, **2020**: 284-285.

17. Андреєва Т. О., Стоянов О. М., Чеботарьова Г. М., **Капталан А.О.** Дегенеративно-дистрофічний процес шийного відділу хребта у людей та дрібних тварин. Стеноз спинномозкового каналу. Актуальні аспекти розвитку науки і освіти: тези доповідей I Міжнародної науково-практичної конференції НПП та молодих науковців. Одеса, **2021**: 3-5.

18. **Капталан А.О.** Сучасні можливості лікування коморбідних порушень на тлі симптомтичної епілепсії обумовленою травматичним та ішемічним ушкодженням мозку. Cutting-edge Science – 2021: Materials of the XVII International scientific and practical conference (May 7, 2021). Sheffield : Science and education LTD, 2021; 6: 43-49.

АНОТАЦІЯ

Капталан А.О. Патогенетичні особливості формування, перебігу і лікування посттравматичної епілепсії в умовах клініки та експерименту – рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Сумський державний університет МОН України. – Суми, 2021.

Дисертаційна робота присвячена клініко-експериментальному обґрунтуванню та розв'язанню наукової проблеми, а саме вивченню патофізіологічних особливостей формування та перебігу посттравматичної епілепсії (ПТЕ), оптимізації діагностики та розробки патогенетично мотивованої терапії в клініці та експерименті.

Запропонована модель ПТЕ є адекватною для відтворення як негайних так і хронічних судом з мінімальною смертністю тварин, дозволяє скоротити терміни формування хронічних судом у всіх тварин, економічно ефективна.

Виявлено, що після відтворення моделі ПТЕ спостерігаються гострі негайні судоми, розлади поведінки, локомоторики, пози, зниження або відсутність больових реакцій, розвиток депресивної симптоматики і когнітивного дефіциту. Запропоновано розроблене лікування ПТЕ в модельних умовах з раннім застосуванням етилметилгідроксиперідину сукцинату та пептидних комплексів, що попереджує формування ПТЕ, розвиток коморбідних станів, поведінки, когнітивного дефіциту, вазоспазму та виникнення летального виходу у щурів з передбачуваним гальмуванням механізмів епілептогенезу.

Окрім наявних негайних та тих, що залишаються на протязі першого блоку, через 2-3 тижні виникали відстрочені хронічні судоми, що вказує на епілептогенез який продовжується у віддаленому періоді ЧМТ.

Розроблене комплексне застосування вальпроєвої кислоти та адитивної терапії призводить до вірогідного відтворення когнітивного дефіциту, зниження депресивних проявів, в той же час реєструвався максимальний контроль над судомами, з ліквідацією генералізованих пароксизмів та зниженням частоти фокальних, що вказує на припинення вторинної генералізації посттравматичного патологічного процесу.

Розширені уявлення щодо вегетативних дисфункцій як домінуючого синдрому, який впливає на патогенез та клінічний перебіг ПТЕ особливо з кризовими станами за типом панічних атак, які легко виникали на тлі переважання симпатикотонії.

Встановлено, що час формування ПТЕ вірогідно скорочувався в залежності від ступеню тяжкості ЧМТ, фокальний компонент судом також був більш притаманний більш тяжкому пошкодженню мозку. Коморбідні прояви ПТЕ у вигляді депресивних симптомів, когнітивного дефіциту, вегетативних дисфункцій частіше реєструвалися при більш тяжкій ЧМТ та клінічному перебігу ПТЕ.

Визначено, що при застосуванні розробленого лікувального комплексу протисудомної та адитивної терапії контроль над нападами був вірогідно максимальним зі значним скороченням ($p < 0,01$) їх кількості при наявності в

порівнянні з монотерапією протиепілептичним препаратом. Доведено, що вальпроєва кислота має симпатиколітичні властивості та вірогідно скорочує кількісні проявлення вегетативних кризів, які розвивалися переважно на тлі відповідного вегетативного тону, а при застосуванні комплексної терапії зниження проявів симпатикотонії було в 2 рази з переходом до нормального вегетативного гомеостазу, при цьому реєструвалося поліпшення повноцінної перфузії судин мозку зі зниженням характерного для ЧМТ та ПТЕ вазоспазму, особливо на тлі симпатичного переважання тону ВНС.

Встановлено, що розроблене комплексне лікування ПТЕ, окрім припинення пароксизмальних проявів, вірогідно впливає на коморбідну патологію, перш за все – психоемоційну складову, когнітивний дефіцит та нормалізує вегетативний статут пацієнтів.

Ключові слова: посттравматична епілепсія, коморбідні захворювання, моделювання, експеримент, епілептогенез, вегетативні дисфункції.

SUMMARY

Kaptalan A.O. Pathogenetic features of formation, course and treatment of post-traumatic epilepsy in the clinic and experiment. – Manuscript.

Thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. Sumy State University, – Sumy, 2021.

The thesis is devoted to clinical-experimental substantiation and solution of the scientific problem of the study of pathophysiological features of formation and course of post-traumatic epilepsy (PTE), optimization of diagnosis and development of pathogenetically motivated therapy in clinic and experiment. The proposed model of PTE is adequate for the reproduction of both immediate and chronic seizures with minimal animal mortality and reduces the time of formation of chronic seizures in all animals, cost-effective.

After the reproduction of the PTE model, acute immediate convulsions, behavioral disorders, locomotor disorders, postures, reduction or absence of pain reactions, development of depressive symptoms and cognitive deficits were observed. The developed treatment of PTE in model conditions with early use of ethylmethylhydroxyperidine succinate and peptide complexes is proposed, which prevents the formation of PTE, the development of comorbid conditions, behavior, cognitive deficits, vasospasm and the occurrence of lethal outcome in rats with presumed inhibition.

In addition to the existing immediate and those that remain during the first block, delayed chronic seizures occurred after 2-3 weeks, indicating epileptogenesis that continues in the remote period of traumatic brain injury. The therapy leads to the probable reproduction of cognitive deficits, reduction of depressive manifestations, at the same time maximum control over convulsions is manifested, along with the elimination of generalized paroxysms and a decrease in focal frequency, indicating the cessation of secondary generalization of posttraumatic pathological process. The understanding of the vegetative dysfunction as a dominant syndrome that affects the

pathogenesis and clinical course of PTE, especially with crisis states such as panic attacks that are easy to arise against the background of the predominance of sympathicotonia.

The focal component of seizures was also more characteristic of more severe damage brain. Comorbid manifestations of PTE in the form of depressive symptoms, cognitive deficits, autonomic dysfunction were more often registered in more severe trauma and clinical course of PTE.

It was determined that when using the developed treatment complex of anticonvulsant and additive therapy, control of seizures ($p < 0,01$) their number in the presence in comparison with monotherapy antiepileptic drugs. Valproic acid has sympatholytic properties and probably reduces the quantitative manifestations of autonomic crises, which developed mainly on the background of appropriate autonomic tone, and with the use of complex therapy reduction of sympathicotonia was 2 times with transition to normal autonomic homeostasis characteristic of traumatic brain injury and PTE vasospasm, especially against the background of sympathetic predominance of autonomic tone patient status.

Key words: post-traumatic epilepsy, comorbid diseases, modeling, experiment, epileptogenesis, vegetative dysfunction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВК	вегетативний криз
ВНС	вегетативна нервова система
ВПК	вальпроєва кислота
ВТ	вегетативний тонус
ЛЗЧМТ	легка закрита черепно-мозкова травма
ЛШК	лінійна швидкість кровотоку
ПА	панічна атака
ПТЕ	посттравматична епілепсія
ЧМТ	черепно-мозкова травма
ЦНС	центральна нервова система
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
RI	індекс резистентності