

УДК 615.213: 616.13-018.74

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.4.9>

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ПЕЧІНКИ, МОЗКУ ТА СЕРЦЯ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ І ЗАСТОСУВАННЯ РАПАМІЦИНУ З ПІОГЛІТАЗОНОМ

**Первак Михайло Павлович,**кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри симуляційних медичних технологій  
Одеського національного медичного університету  
ORCID: 0000-0002-0360-5756

Хронічний епілептичний синдром є складним патологічним станом, що супроводжується не лише судомними нападами, але й системними метаболічними та морфологічними змінами в організмі. Важливими є дослідження системних змін з боку печінки, міокарда та головного мозку в патогенезі цього синдрому задля патогенетичного обґрунтування нових методів фармакологічної корекції. Ми приділили особливу увагу коморбідним станам, подібним до метаболічного синдрому, та пошуку ефективних шляхів їх усунення за допомогою комбінованої терапії. Мета дослідження полягала у вивченні показників оксидативного стресу, ферментативної активності (амінотрансфераз та лужної фосфатази), а також гістоморфологічних характеристик печінкової тканини та міокарда у щурів на моделі пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу та оцінці ефективності сумісного застосування рапаміцину та піоглітазону.

Експериментальне дослідження проведено на 38 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Кіндлінг відтворювали за допомогою тритижневого внутрішньоочеревинного введення ПТЗ у дозі 35,0 мг/кг. Терапевтичне введення рапаміцину (1,0 мг/кг) та піоглітазону (50,0 мг/кг) здійснювали протягом останніх 10 діб формування кіндлінгу. Оцінювали рівень малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД), аланін- та аспаратамінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази, рівень глюкози та проводили гістологічний аналіз тканин.

Встановлено, що у щурів із сформованим кіндлінг-синдромом спостерігається системний оксидативний стрес: зростання вмісту МДА в тканині печінки на 38,4% та в головному мозку на 41,6% ( $p < 0,05$ ), а також зниження активності СОД на 47,6% та 48,0% відповідно. Біохімічний аналіз крові показав підвищення активності АСТ на 42,4%, АЛТ на 40,8% та лужної фосфатази на 33,0% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. У тесті толерантності до глюкози виявлено гіперглікемію (підвищення на 34,9% на 90-й хвилині). Гістоморфологічно у печінці виявлено порушення балкової структури, появу двоядерних гепатоцитів, перивенулярний фіброз та інфільтрацію мононуклеарами. У міокарді зареєстровано мікрокрововиливи та потовщення кардіоміоцитів на 32,9% ( $p < 0,001$ ). Комбіноване застосування рапаміцину та піоглітазону ефективно попереджало розвиток зазначених функціональних та морфологічних порушень, демонструючи синергічний ефект.

Отримані результати свідчать про наявність виразних системних порушень функціонування печінки, міокарда та мозку за умов ПТЗ-індукованого кіндлінгу. Сумісне застосування рапаміцину та піоглітазону виявляє виражений гепато-, нейро- та кардіопротекторний вплив, що обґрунтовує доцільність подальшого вивчення цієї комбінації.

**Ключові слова:** хронічна епілептична активність, коморбідні прояви, морфологія, печінка, серце, головний мозок, патогенез, фармакологічна корекція, щури.

### **Mykhailo Pervak. Morphofunctional state of liver, brain, and heart tissues under conditions of chronic epileptic syndrome formation and the use of rapamycin with pioglitazone**

Chronic epileptic syndrome represents a complex pathological condition accompanied not only by seizures but also by systemic metabolic and morphological alterations within the organism. Research into systemic changes in the liver, myocardium, and brain during the pathogenesis of this syndrome is crucial for the pathogenetic development of novel pharmacological correction methods. Particular attention is paid to comorbid conditions resembling metabolic syndrome and the search for effective ways to alleviate them through combination therapy. The aim of the study was to investigate the markers of oxidative stress, enzymatic activity of aminotransferases and alkaline phosphatase, as well as the histomorphological characteristics of liver tissue and myocardium in rats using a pentylenetetrazol (PTZ) kindling model, and to evaluate the efficacy of combined rapamycin and pioglitazone administration.

We conducted the experimental study on 38 mature male Wistar rats. We modeled kindling by intraperitoneal administration of PTZ at a dose of 35.0 mg/kg for three weeks. We administered rapamycin (1.0 mg/kg) and pioglitazone (50.0 mg/kg) during the last 10 days of kindling formation. We assessed Malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD) activity, alanine and aspartate aminotransferase (ALT, AST) activity, alkaline phosphatase, and glucose levels, followed by histological analysis of tissues.

*Our results show that rats with developed kindling syndrome exhibit systemic oxidative stress: MDA content increased in liver tissue by 38.4% and in the brain by 41.6% ( $p < 0.05$ ), while SOD activity decreased by 47.6% and 48.0%, respectively. Biochemical blood analysis showed an increase in AST activity by 42.4%, ALT by 40.8%, and alkaline phosphatase by 33.0% ( $p < 0.05$ ) compared to controls. The glucose tolerance test revealed hyperglycemia (a 34.9% increase at the 90th minute). Histomorphologically, the liver showed disruption of the trabecular structure, appearance of binuclear hepatocytes, perivenular fibrosis, and mononuclear infiltration. Microhemorrhages and cardiomyocyte thickening by 32.9% ( $p < 0.001$ ) were recorded in the myocardium. The combined use of rapamycin and pioglitazone effectively prevented the development of these functional and morphological disorders, demonstrating a synergistic effect.*

*The obtained results indicate significant systemic disorders in the functioning of the liver, myocardium, and brain under conditions of PTZ-induced kindling. The combined use of rapamycin and pioglitazone exerts a pronounced hepato-, neuro-, and cardioprotective effect, justifying further investigation of this combination.*

**Key words:** chronic epileptic activity, comorbid manifestations, morphology, liver, heart, brain, pathogenesis, pharmacological correction, rats.

**Вступ.** Кіндлінгова модель епілепсії, викликана повторним застосуванням пентилентетразолу (ПТЗ), відтворює як судомні, так і між-нападкові коморбідні прояви, що виникають як в міжнападковому періоді, так і протягом тривалого часу з моменту індукції хронічного епілептичного синдрому [1, 2]. Одним із важливих елементів патогенезу ПТЗ-кіндлінгу є виникнення оксидативного стресу, що виявляється як в тканині головного мозку, так і в крові експериментальних тварин [3]. Дослідження стану метаболізму в плазмі крові та в сечі щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом за допомогою ядерного магнітного резонансу, а також вимірювання вмісту нейротрансмітерів в тканині мозку визначило наявність гіперглікемії у кіндлінгових щурів, а також підвищений вміст лактату, глутамату, креатину, який поєднувався із зниженням вмісту сукцинату, кетонових тіл, аспарагіну, аланіну, лейцину, валіну, ізолейцину в плазмі крові та в сечі [4]. Виразність подібних змін корелює із тяжкістю судом. В основі подібних порушень знаходиться розвиток запалення, порушення енергетичного метаболізму та метаболізму амінокислот. Подібний спектр метаболічних наслідків при формуванні хронічного епілептогенезу спричиняє зміни з боку показників функціонального стану печінки – у щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом відбувається значне, більш ніж чотирикратне, зростання активності аланін- та аспартатамінотрансфераз (АЛТ і АСТ) в сироватці крові на тлі підвищення вмісту ФНО- $\alpha$  [5]. Одним із наслідків запального процесу в тканині печінки, який обумовлює хронічний характер порушень, є формування фіброзу [4]. Також важливими є гіперглікемія, яка викликає активацію зірчастих клітин печінки, які, в свою чергу перетерпають метаморфоз в міофіброласти, здатні продукувати колаген та відповідно ініціювати фіброз тканини печінки [6]. Подібні процеси прогресують на тлі розвитку стеатозу печінки,

який відбувається в результаті її запалення [7]. Запальні процеси охоплюють також тканину міокарда за умов відтворення ПТЗ-індукованого кіндлінгу, що може бути патогенетичною основою раптової смерті при епілепсії [8, 9].

Активация mTOR сприяє формуванню запалення печінки [6], в той час як застосування рапаміцину, а також піоглітазону – агоніста рецепторів гама, які активує пероксисомний проліфератор (PPAR- $\gamma$ ) попереджає активацію зірчастих клітин та виникнення фіброзу печінки [8]. Однак, залишаються не дослідженими ефекти зазначених препаратів у відношенні до проявів порушень з боку печінки та міокарда за умов відтворення ПТЗ-індукованого кіндлінгового судомного синдрому.

**Мета та завдання.** Мета роботи – дослідити показники оксидативного стресу, активності амінотрансфераз та лужної фосфатази, та оцінити морфологічні характеристики печінкової тканини та міокарда у щурів із пентилентетразоловим (ПТЗ) кіндлінгом як у групі без лікування, так і на тлі введення рапаміцину з піоглітазоном.

**Методи дослідження.** Дослідження виконали на 38 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар віком три місяці. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Одеського національного медичного університету при постійній температурі 23° С, вологості 60% та 12 годинному циклі зміни освітлення, стандартній дієті та вільному доступі до води. Дослідження виконані при дотриманні вимог рекомендацій Керівництва з догляду та використання лабораторних тварин, прийнятого Національними інститутами здоров'я (Бетесда, США) та Гельсінської декларації від 24 листопада 1986 року з питань догляду та використання лабораторних тварин (86/609/ЕЕС), а також відповідно до дозволу комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол за № 1 від 14.03.2022).

**Модель хронічної епілепсії.** ПТЗ-кіндлінг відтворювали відповідно до раніше наведеної мето-

дики [1, 2]. Зокрема, ПТЗ (P6500, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) розчиняли у 0,9% розчині NaCl безпосередньо перед введенням і вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) в дозі 35.0 мг/кг протягом 21 доби.

Щурам групи контролю вводили в/очер 0,9% фізіологічний розчин NaCl. Після кожної ін'єкції щурів поміщали наодинці в ізольовану прозору клітку з оргскла і оцінювали тяжкість судом протягом 30 хвилин за шестибальною шкалою [1, 2].

Тварин розподілили на такі експериментальні групи:

- інтактні щури (8 щурів);
- введення ПТЗ (SigmaAldrich, США, 35.0 мг/кг/в/очер, 21 щодобових ін'єкцій) (9 щурів);
- введення піоглітазону (Lilly S.A., Іспанія, 50.0 мг/кг, в/очер) кіндлінговим тваринам (7 щурів);
- введення рапаміцину (Pfizer, США, 1.0 мг/кг, в/очер) кіндлінговим тваринам (7 щурів);
- введення рапаміцину (1.0 мг/кг, в/очер) та піоглітазону (50.0 мг/кг, в/очер) кіндлінговим тваринам (7 щурів).

Препарати, розчинені в диметилсульфоксиді в об'ємі 0.2–0.3 мл, вводили з 10-ї по 21-у добу за 60 хв до застосування ПТЗ.

**Біохімічні дослідження.** Активність АСТ та АЛТ, лактатдегідрогенази (ЛДГ) вимірювали в сироватці крові за стандартним методом [10] і подавали у мкМ пірувата/хв/мг білка. Активність лужної фосфатази (ЛФ) виражали в мкМ вивільненого фенолу/хв/мг білка [10]. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали спектрофотометрично після інкубації досліджуваного гомогенату при високій температурі у кислому середовищі з тіобарбітуратом натрію при довжині хвилі світла 532 нм за методикою [11] і виражали в мкмолях/мг білка. Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) визначали за методикою [11] і виражали в умовних одиницях на мг білка (Од/мг білка). Рівень глюкози в крові, яку отримували з хвостової вени визначали після в/очер застосування глюкози натщесерце із розрахунку 3,0 г/кг протягом двох годин з інтервалом в 30 хв.

**Гістоморфологічні дослідження.** Тканину печінки та міокарда вилучали відразу після кровопускання і фіксували в 10.0% розчині формаліну. Через три тижні виготовляли парафінові блоки, та зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином а також за Ван-Гізоном.

Зображення робили за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX53 та EVOS® FL Auto Imaging System (Life Technol., ltd.) і аналізували

візуально. Сегментацію зображень та кількісну цитоморфологічну оцінку виконували із застосуванням відкритих опцій ImageJ та HALO® Indica Lab., (США).

**Статистичні методи.** Статистичну обробку даних виконували у програмі SPSS програму для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, Чикаго, США). Для порівняння тяжкості судомних проявів використовували критерій Kruskal Wallis з post hoc Dunn's тестом, порівняння біохімічних показників проводили із використанням методу ANOVA та тесту Newman-Keuls. Для порівняння відмінностей числа клітин Купфера застосовували непарний двосторонній t-тест Стьюдента. Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для представлення отриманих результатів розраховували середні величини, середньоквадратичне відхилення (SD) та помилку середньої величини.

**Результати дослідження.** Дослідження вмісту МДА в паренхімі печінки засвідчило наявність статистичних відмінностей при  $F_{(4,35)} = 9,71$ ;  $p < 0,001$  (табл. 1). При цьому рівень МДА у щурів із розвиненим кіндлінгом перевищував відповідний показник в контролі на 38,4% ( $p < 0,05$ ). За умов сумісного застосування піоглітазону та рапаміцину показник зменшувався у порівнянні до кіндлінгових щурів на 23,3% ( $p < 0,05$ ) та залишався на 19,7% більш високим у порівнянні до контролю ( $p < 0,05$ ).

Дослідження вмісту СОД в паренхімі печінки засвідчило наявність статистичних відмінностей при  $F_{(4,35)} = 16,97$ ;  $p < 0,001$ . Активність СОД у кіндлінгових щурів була нижчою від контролю на 47,6% ( $p < 0,05$ ). На тлі застосування піоглітазону сумісно з рапаміцином цей показник зростає порівняно з кіндлінговими щурами на 33,2% ( $p < 0,05$ ), але залишався на 21,6% нижчим від контролю ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). На тлі окремого застосування препаратів досліджувані показники не мали відмінностей від таких у щурів із розвиненим кіндлінгом ( $p < 0,05$ ) і достовірно перевищували показники в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Дослідження вмісту МДА в паренхімі мозку засвідчило наявність статистичних відмінностей при  $F_{(4,35)} = 10,98$ ;  $p < 0,001$ . Вміст МДА у кіндлінгових щурів був вищим порівняно до контролю на 41,6% ( $p < 0,05$ ). Сумісне застосування піоглітазону та рапаміцину супроводжувалось зниженням рівня МДА у порівнянні до кіндлінгових щурів на 32,5% ( $p < 0,05$ ). Дослідження активності СОД в паренхімі мозку засвідчило наявність статистичних відмінностей при  $F_{(4,35)} = 12,65$ ;  $p < 0,001$ .

При цьому активність СОД у щурів із розвиненим кіндлінгом була нижчою від контролю на 48,0% ( $p < 0,05$ ). За умови сумісного застосування досліджуваних препаратів перевищувала показник у кіндлінгових щурів на 39,0% ( $p < 0,05$ ). Досліджувані показники в групах з окремим застосуванням піоглітазону та рапаміцину залишались більш високими порівняно до контролю ( $p < 0,05$ ), в той час як при сумісному їх застосуванні відмінності з контролем були статистично недовірними ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умови відтворення моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу спостерігається розвиток оксидативного стресу, свідченням якого є підвищення вмісту прикінцевих сполук перекисного окиснення – МДА, а також зниження активності антиоксидантного ензиму СОД. Причому, оксидативний стрес охоплює тканини печінки та мозку одночасно. На тлі курсового десятидобового лікування піоглітазоном (50,0 мг/кг, в/очер) а також рапаміцином (1,0 мг/кг, в/очер) спостерігається

тенденція до зменшення досліджуваних маркерів окислювального стресу, хоча їх рівень залишався статистично відмінним від групи контролю.

Активність АЛТ суттєво різнилась між групами при  $F_{(4,35)} = 8,86$ ;  $p < 0,001$  (табл. 2). Активність АЛТ у щурів із розвиненим кіндлінгом перевищувала таку у контролі на 40,8% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). За умови застосування піоглітазону (50,0 мг/кг, в/очер) цей показник зменшувався порівняно до кіндлінгових щурів на 17,1% ( $p < 0,05$ ), але залишався більш високим (на 28,6%) у порівнянні до контролю ( $p < 0,05$ ). За умови застосування рапаміцину (1,0 мг/кг, в/очер), а також на тлі сумісного використання препаратів досліджуваній показник зменшувався порівняно до кіндлінгових щурів на 19,6% та на 30,6% відповідно ( $p < 0,05$ ) та не мав достовірних відмінностей від контролю ( $p > 0,05$ ).

Активність АСТ мала достовірні відмінності між групами при  $F_{(4,35)} = 10,91$ ;  $p < 0,001$ . У щурів із розвиненим кіндлінгом досліджуваний показник перевищував такий в контролі

Таблиця 1

**Показники оксидативного стресу у щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом за умов експериментального лікування ( $M \pm SD$ )**

	Контроль (n=8)	ПТЗ-кіндлінг (n=9)	ПТЗ-кіндлінг+ піоглітазон (n=6)	ПТЗ-кіндлінг+ рапаміцин (n=6)	ПТЗ-кіндлінг+ піоглітазон+ рапаміцин кіндлінг (n=7)
Тканина печінки					
Малоновий діальдегід (нмоль/мг протеїну)	0,53 + 0,13	0,86 + 0,15*	0,73 + 0,08*	0,80 + 0,08*	0,66 + 0,10*#
Супероксиддис-мутаза (од/мг протеїну)	2,73 + 0,47	1,43 + 0,22*	1,64 + 0,25*	1,58 + 0,23*	2,14 + 0,51*#
Тканина мозку					
Малоновий діальдегід (нмоль/мг протеїну)	0,45 + 0,10	0,77 + 0,14*	0,72 + 0,12*	0,67 + 0,11*	0,52 + 0,09#
Супероксиддис-мутаза (од/мг протеїну)	2,19 + 0,42	1,14 + 0,25*	1,34 + 0,27*	1,32 + 0,30*	1,87 + 0,44#

Примітки: \* –  $p < 0,05$ -порівняно до контролю; # –  $p < 0,05$  порівняно до ПТЗ-індукованого кіндлінгу.

Таблиця 2

**Активність трансаміназ в сироватці крові щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом за умов експериментального лікування ( $M \pm SD$ )**

	Контроль (n=8)	ПТЗ-кіндлінг (n=9)	ПТЗ-кіндлінг+ піоглітазон (n=6)	ПТЗ-кіндлінг+ рапаміцин (n=6)	ПТЗ-кіндлінг+ піоглітазон+ рапаміцин кіндлінг(n=7)
АЛТ (мкмоль/мг хв)	1,45 ± 0,28	2,45 ± 0,44*	2,03 ± 0,35*#	1,97 ± 0,40#	1,70 ± 0,32#
АСТ (мкмоль/мг хв)	1,85 ± 0,39	3,21 ± 0,54*	2,74 ± 0,46*	2,85 ± 0,57*	2,17 ± 0,35#
Лужна фосфатаза (ЛФ) (мкмоль/Л/сек)	33,20 ± 4,77	49,48 ± 5,66*	44,36 ± 5,53*	42,64 ± 6,27*	40,08 ± 5,19*#

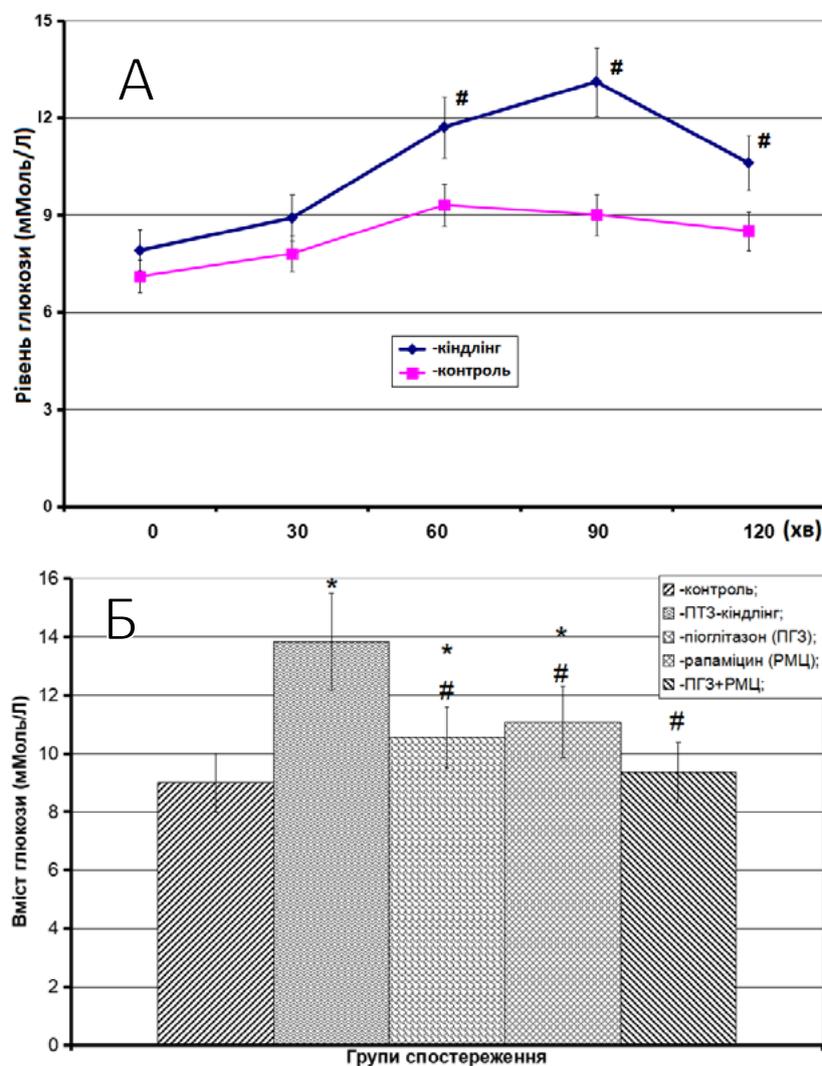
Примітка: \* –  $p < 0,05$ -порівняно до контролю; # –  $p < 0,05$  порівняно до ПТЗ-індукованого кіндлінгу.

на 42,4% ( $p < 0,05$ ). За умови сумісного застосування препаратів активність АСТ була нижчою від такої у кіндлінгових щурів на 32,4% ( $p < 0,05$ ) і не відрізнялась від рівня контролю ( $p > 0,05$ ). В той же час за умов окремого застосування препаратів в групах зберігались достовірні відмінності з контролем ( $p < 0,05$ ).

Активність ЛФ мала достовірні відмінності між групами при  $F_{(4,35)} = 10,00$ ;  $p < 0,001$ . Активність ЛФ у щурів із розвиненим кіндлінгом перевищувала таку в контролі на 33,0% ( $p < 0,05$ ). На тлі сумісного застосування препаратів спостерігалось зниження досліджуваного показника у порівнянні до кіндлінгових щурів на 19,0% ( $p < 0,05$ ) при збереженні більш високої активності АСТ порівняно до контролю – на 17,2% ( $p < 0,05$ ).

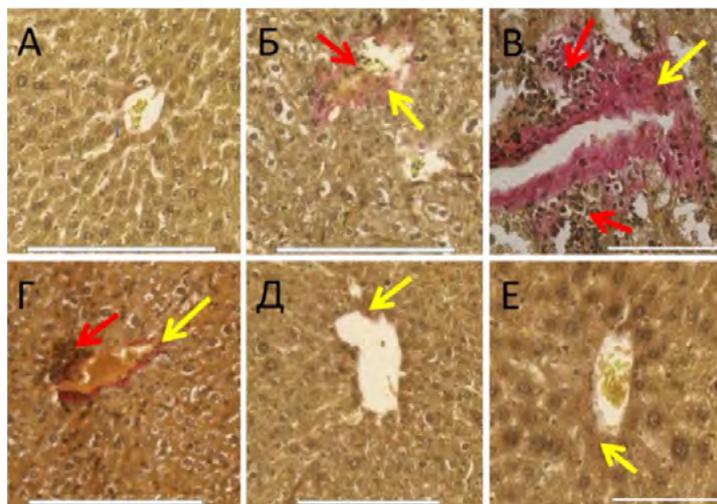
У щурів із окремих застосуванням препаратів зберігались достовірні відмінності порівняно до контролю ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

На 90-й хв з моменту застосування рівень глюкози в крові кіндлінгових щурів перевищував такий в контролі на 34,9% ( $p < 0,05$ ), що було найбільшою різницею в процесі виконання теста навантаження глюкозою (рис. 1, А). В аналогічний період часу в групі кіндлінгових щурів із застосуванням рапаміцину вміст глюкози був вищим від контролю на 14,7% ( $p < 0,05$ ) і одночасно був меншим, ніж у кіндлінгових на 23,7% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, Б). На тлі введення піоглітазону рівень глюкози залишався більшим від контролю на 18,7% ( $p < 0,05$ ) та був нижчим, ніж у кіндлінгових щурів на 20,0% ( $p < 0,05$ ). На тлі



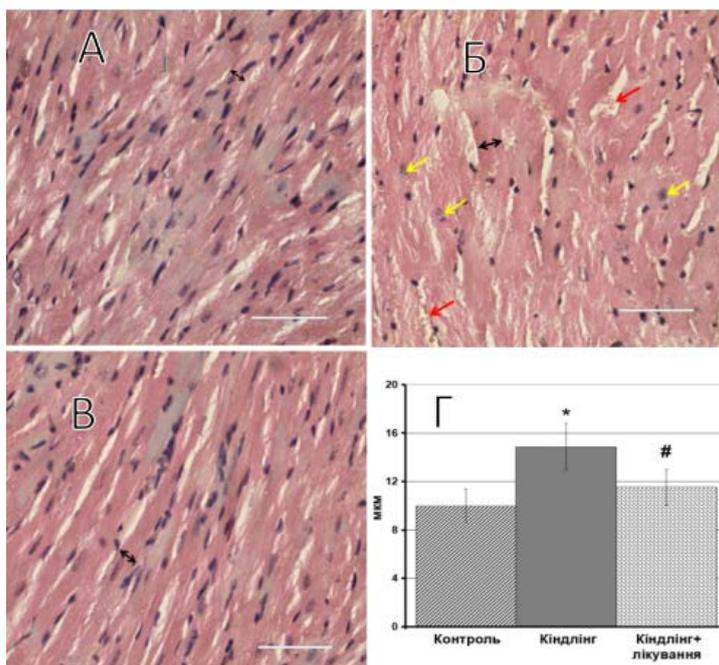
**Рис. 1. Порівняльні результати вмісту глюкози в крові щурів на 90-й хв від початку застосування глюкози**

Примітки: По вісі ординат – рівень глюкози в крові (мМоль/Л), по вісі абсцис – хвилини (А), групи спостереження (Б).



**Рис. 2. Розвиток фіброзу тканини печінки щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом та вплив експериментального лікування (за Ван-Гізеном).**

Позначки: А – контроль – введення 0,9% фізіологічного розчину NaCl; Б та В – через 24г після завершення формування кіндлінгу, Г – застосування піоглітазону (50,0 мг/кг, в/очер); Д та Е – застосування рапаміцину (1,0 мг/кг, в/очер) та піоглітазону (50,0 мг/кг, в/очер). Жовтими стрілочками позначено вогнища фіброзу, червоними – інфільтрати мононуклеарних клітин. Калібрувальна лінія в правому нижньому куті – 200 мкм для фрагментів А, Б, Г та Д; 50 мкм для фрагментів В та Е.



**Рис. 3. Стан міокарду за умов відтворення ПТЗ-кіндлінгу та експериментального лікування**

Позначки: А – контроль – введення 0,9% фізіологічного розчину NaCl; Б – через 24г після завершення формування кіндлінгу; червоними стрілочками – вогнища крововиливів; жовтими стрілочками – мононуклеарні клітини. В – застосування рапаміцину (1,0 мг/кг, в/очер) та піоглітазону (50,0 мг/кг, в/очер); Г – кількісна оцінка товщини міокардіоцитів (позначена чорними стрілочками на фрагментах А-В) у відповідних групах спостереження (абсциса), ордината – мікрометри. Калібрувальна лінія в правому нижньому куті – 50 мкм. \* $p < 0,05$  порівняно до контролю; # $p < 0,05$  порівняно до щурів із розвиненим кіндлінгом (ANOVA+Tukey HSD тест).

сумісного застосування рапаміцину та піоглітазону досліджуваний показник зменшувався порівняно з кіндлінговими щурами на 32,4% ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від контролю ( $p < 0,05$ ). При цьому вміст глюкози був достовірно – на 15,5% ( $p < 0,05$ ) меншим порівняно зі щурами, яким застосовували піоглітазон (рис. 1, Б).

У щурів із розвиненим кіндлінгом визначались порушення балочної структури тканини печінки, наявність двоядерних гепатоцитів, а також широкої зони фіброзної тканини навколо центральної вени з вогнищевою інфільтрацією мононуклеарними клітинами (рис. 2, Б та В) на відміну від контролю (рис. 2, А).

На тлі окремого застосування препаратів зберігалась дезорганізована балочна структура, реєструвались вогнища інфільтратів мононуклеарними клітинами із редукцією зони фіброзної тканини (рис. 2, Г). Сумісне застосування піоглітазону (50,0 мг/кг, в/очер) та рапаміцину (1,0 мг/кг, в/очер) попереджало виникнення порушень балочної структури та фіброзних змін, реєструвалась незначна присутність мононуклеарних клітин навколо центральної вени за відсутності двоядерних гепатоцитів (рис. 2, Д та Е).

Товщина міокардіоцитів мала достовірні відмінності між групами при  $F=14,09_{(2, 23)}$ ,  $p < 0,001$  (рис. 3). В групі кіндлінгових щурів досліджуваний показник був більшим від контролю на 32,9% і складав  $14,86 \pm 2,12$  мкм ( $p < 0,001$ ), а у щурів із застосуванням досліджуваних препаратів знижувався порівняно до кіндлінгових щурів на 22,4% ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що формування кіндлінгу у щурів супроводжується розвитком оксидативного стресу, який визначається у вигляді підвищення вмісту малонового діальдегіду та зниженні активності супероксиддисмутази в тканині мозку та печінки, а також розвивається на тлі зниження толерантності до глюкози. Крім того, визначається порушення функції печінки, що має своїм наслідком підвищення активності амінотрансфераз та лужної фосфатази в сироватці крові. Також характерними є зміни гістоморфологічних характеристик печінки з дезорганізацією балочної структури, формуванням вогнищ інфільтрації мононуклеарними клітинами, а також розвитком фіброзної тканини навколо центральних вен. Крім того, в тканині міокарда наявними є незначні крововиливи, в міжклітинному просторі виявляються мононуклеарні клітини, зростає товщина міокардіоци-

тів. Таким чином, хронічний епілептичний синдром, сформований методом ПТЗ-індукованого кіндлінгу має ознаки системного поліорганного коморбідного синдрому, окремі прояви якого відповідають проявам метаболічного синдрому. Отримані результати в частині метаболічних порушень відповідають іншим дослідженням [8, 9, 12], в яких також спостерігали суттєві порушення з боку показників функціонального стану печінки на тлі розвитку стеатогепатозу, та порушення міокарда.

Застосування блокатора mTOR рапаміцину, а також агоніста PPAR- $\gamma$  піоглітазону попереджали виникнення зазначених змін, протекторний ефект яких був більш виразним за умов сумісного застосування препаратів.

Слід зазначити, що рапаміцин, як і піоглітазон викликають протисудомний вплив, забезпечують синергічну корекцію коморбідних розладів поведінки щурів із ПТЗ-кіндлінгом, а саме – тривожності та депресії [2]. Подібний вплив забезпечують відповідні сигнальні системи, рецептори яких є мішенями дії препаратів і які приймають участь в регуляції фактично всіх видів обміну – ліпідів, вуглеводів, білків, енергетичному обміні, та впливають на процеси диференціації, мітозу клітин, відтворення функціональних елементів тканин [3]. Слід зазначити, що рапаміцин попереджає формування стеатогепатозу, хоча вплив препарату, особливо при курсовому застосуванні на обмін вуглеводів може супроводжуватися підвищенням вмісту глюкози крові, яке є одним із важливих чинників індукція стеатозу та розвитку запалення в тканині печінки, які передують виникненню фіброзу [6, 7]. Однак, в нашій роботі визначено, що курсове застосування препарату сумісно з піоглітазоном знижує толерантність до глюкози, викликає нейропротекторний, гепатопротекторний та кардіопротекторний вплив, що може пояснюватися пригніченням mTOR та попередженням mTOR-залежних порушень, а саме формування ліпідних включень в клітинах печінки, а також аутофагію клітин під впливом активації PPAR- $\gamma$  [13]. Крім того, препарати здатні знижувати реакцію активації клітин Купфера, а також зірчастих печінкових клітин, активація яких викликає продукцію головних компонентів позаклітинного матриксу – колагену I, III, вивільнення факторів росту та прозапальних цитокінів – фактору росту гепатоцитів, інтерлейкінів -6, -8, ензимів, які викликають декомпозицію матриксу [6]. Подібні позитивні впливи реєструвались і у відношенні до визначених в роботі порушень з боку міокарда, а саме, – крововиливів,

наявності мононуклеарних клітин, товщини міокардіоцитів, які виникають на тлі системного оксидативного стресу [14].

Таким чином, наведені результати свідчать щодо системних порушень у щурів з кіндлінговим епілептичним синдромом, які можуть складати патогенетичну основу хронічного характеру епілептогенезу, його резистентності до фармакологічного контролю.

#### Висновки.

1. Розвиток ПТЗ-індукованого кіндлінгу зумовлює виникнення оксидативного стресу в тканині мозку, печінки щурів на тлі зниження толерант-

ності до глюкози, підвищенням активності амінотрансфераз в сироватці крові.

2. У тканині печінки спостерігали порушення балкової структури, наявність вогнищевих інфільтратів мононуклеарними клітинами, двоядерних гепатоцитів, а також вогнищ виразного фіброзу.

3. Тканина міокарда характеризується наявністю крововиливів, мононуклеарні клітини, потовщення міокардіоцитів.

4. Сумісне застосування рапаміцину та піоглітазону попереджає функціональні та морфологічні порушення у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінговим синдромом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Akyuz E, Ozenen C, Pinyazhko OR, Poshvyak OB, Godlevsky LS. Cerebellar contribution to absence epilepsy. *Neuroscience Letters*. 2021. Vol. 761. Art. 136110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136110>
2. Pervak MP, Poshvyak OB, Yehorenko OS, Arabadzhy DR, Marchenko SV. Rapamycin combined with pitolizant alleviates anxiety and depression in pentylenetetrazol (PTZ)-kindled rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2024. Vol. 84. P. I–CLXVIII. Poster Session III–CLIX. URL: <https://ane.pl/index.php/ane/issue/view/271/2>
3. Dahalia M., Gupta S., Majid H., Vohora D., Nidhi. Pirfenidone regulates seizures through the HMGB1/TLR4 axis to improve cognitive functions and modulate oxidative stress and neurotransmitters in PTZ-induced kindling in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. Art. 1528032. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1528032>
4. Zhao X., Cheng P., Xu R., Meng K., Liao S., Jia P., Zheng X., Xiao C. Insights into the development of pentylenetetrazole-induced epileptic seizures from dynamic metabolomic changes. *Metabolic Brain Disease*. 2022. Vol. 37, No. 7. P. 2441–2455. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01018-0>
5. Alqarni F., Eweis H. S., Ali A., et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Liver Injury Induced by Valproic Acid and Its Antiepileptic Activity in Rats. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 1. Art. 168. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010168>
6. Mehal W. Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome. *eGastroenterology*. 2023. Vol. 1, No. 1. Art. e100015. DOI: <https://doi.org/10.1136/egastro-2023-100015>
7. Carneiro C. R. G., Ayres A. B. S., Gestic M. A., Utrini M. P., Chaim F. D. M., Callejas-Neto F., Chaim E. A., Cazzo E. Association of Histopathological and Biochemical Aspects of NAFLD With the Severity of Liver Fibrosis in Individuals With Obesity: Cross-sectional Study. *Obesity Surgery*. 2024. Vol. 34, No. 5. P. 1569–1574. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07180-x>
8. Al-Muzafar H. M., Alshehri F. S., Amin K. A. The role of pioglitazone in antioxidant, anti-inflammatory, and insulin sensitivity in a high fat-carbohydrate diet-induced rat model of insulin resistance. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2021. Vol. 54, No. 8. Art. e10782. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X2020e10782>
9. Basiouny S. M., Zaki H. F., Elshazly S. M., Mohamed A. F. Berberine ameliorates seizure activity and cardiac dysfunction in pentylenetetrazol-kindling seizures in rats: Modulation of sigma1 receptor, Akt/eNOS signaling, and ferroptosis. *Neuropharmacology*. 2025. Vol. 267. Art. 110295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110295>
10. Ramesh N., Devi V. R., Rajendran S., Subramanian S. P. Sinaptic Acid Regulates Glucose Homeostasis by Modulating the Activities of Carbohydrate Metabolizing Enzymes in High Fat Diet Fed-Low Dose STZ Induced Experimental Type 2 Diabetes in Rats. *Global Journal of Obesity, Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2017. Vol. 4, No. 2. P. 054–061. DOI: <https://doi.org/10.17352/2455-8583.000024>
11. Rozhkovskiy Y. Effects of germanium organic compound and  $\alpha$ -lipoic acid on STZ-induced diabetes manifestations in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024. Vol. 15, No. 4. DOI: <https://doi.org/10.15421/0224141>
12. El-Megiri N., Mostafa Y. M., Ahmed A., Mehanna E. T., El-Azab M. F., Alshehri F., Alahdal H., El-Sayed N. M. Pioglitazone Ameliorates Hippocampal Neurodegeneration, Disturbances in Glucose Metabolism and AKT/mTOR Signaling Pathways in Pentylenetetrazole-Kindled Mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. Vol. 15, No. 9. Art. 1113. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15091113>
13. Hao K., Wang J., Yu H., Chen L., Zeng W., Wang Z., Hu G. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Regulates Lipid Metabolism in Sheep Trophoblast Cells through mTOR Pathway-Mediated Autophagy. *PPAR Research*. 2023. Vol. 2023. Art. 6422804. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6422804>
14. Samir R., Hassan E. A., Saber A. A., Haneen D. S. A., Saleh E. M. Seaweed Sargassum aquifolium extract ameliorates cardiotoxicity induced by doxorubicin in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2023. Vol. 30. P. 58226–58242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26259-z>

## REFERENCES

1. Akyuz, E., Ozenen, C., Pinyazhko, O. R., Poshyvak, O. B., & Godlevsky, L. S. (2021). Cerebellar contribution to absence epilepsy. *Neuroscience Letters*, *761*, 136110. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136110>
2. Pervak, M. P., Poshyvak, O. B., Yehorenko, O. S., Arabadzhy, D. R., & Marchenko, S. V. (2024). Rapamycin combined with pitolizant alleviates anxiety and depression in pentylenetetrazol (PTZ)-kindled rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *84*, I–CLXVIII. <https://ane.pl/index.php/ane/issue/view/271/2>
3. Dahalia, M., Gupta, S., Majid, H., Vohora, D., & Nidhi. (2024). Pirfenidone regulates seizures through the HMGB1/TLR4 axis to improve cognitive functions and modulate oxidative stress and neurotransmitters in PTZ-induced kindling in mice. *Frontiers in Pharmacology*, *15*, 1528032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1528032>
4. Zhao, X., Cheng, P., Xu, R., Meng, K., Liao, S., Jia, P., Zheng, X., & Xiao, C. (2022). Insights into the development of pentylenetetrazole-induced epileptic seizures from dynamic metabolomic changes. *Metabolic Brain Disease*, *37*(7), 2441–2455. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01018-0>
5. Alqarni, F., Eweis, H. S., Ali, A., Alrafiah, A., Alsieni, M., Karim, S., & Alkathyri, M. A. (2022). The Effect of Coenzyme Q10 on Liver Injury Induced by Valproic Acid and Its Antiepileptic Activity in Rats. *Biomedicines*, *10*(1), 168. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010168>
6. Mehal, W. (2023). Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome. *eGastroenterology*, *1*(1), e100015. <https://doi.org/10.1136/egastro-2023-100015>
7. Carneiro, C. R. G., Ayres, A. B. S., Gestic, M. A., Utrini, M. P., Chaim, F. D. M., Callejas-Neto, F., Chaim, E. A., & Cazzo, E. (2024). Association of Histopathological and Biochemical Aspects of NAFLD With the Severity of Liver Fibrosis in Individuals With Obesity: Cross-sectional Study. *Obesity Surgery*, *34*(5), 1569–1574. <https://doi.org/10.1007/s11695-024-07180-x>
8. Al-Muzafar, H. M., Alshehri, F. S., & Amin, K. A. (2021). The role of pioglitazone in antioxidant, anti-inflammatory, and insulin sensitivity in a high fat-carbohydrate diet-induced rat model of insulin resistance. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *54*(8), e10782. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2020e10782>
9. Basiouny, S. M., Zaki, H. F., Elshazly, S. M., & Mohamed, A. F. (2025). Berberine ameliorates seizure activity and cardiac dysfunction in pentylenetetrazol-kindling seizures in rats: Modulation of sigma 1 receptor, Akt/eNOS signaling, and ferroptosis. *Neuropharmacology*, *267*, 110295. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110295>
10. Ramesh, N., Devi, V. R., Rajendran, S., & Subramanian, S. P. (2017). Sinapic Acid Regulates Glucose Homeostasis by Modulating the Activities of Carbohydrate Metabolizing Enzymes in High Fat Diet Fed-Low Dose STZ Induced Experimental Type 2 Diabetes in Rats. *Global Journal of Obesity, Diabetes and Metabolic Syndrome*, *4*(2), 054-061. <https://doi.org/10.17352/2455-8583.000024>
11. Rozhkovskiy, Y. (2024). Effects of germanium organic compound and  $\alpha$ -lipoic acid on STZ-induced diabetes manifestations in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, *15*(4). <https://doi.org/10.15421/0224141>
12. El-Megiri, N., Mostafa, Y. M., Ahmed, A., Mehanna, E. T., El-Azab, M. F., Alshehri, F., Alahdal, H., & El-Sayed, N. M. (2022). Pioglitazone Ameliorates Hippocampal Neurodegeneration, Disturbances in Glucose Metabolism and AKT/mTOR Signaling Pathways in Pentylenetetrazole-Kindled Mice. *Pharmaceuticals (Basel)*, *15*(9), 1113. <https://doi.org/10.3390/ph15091113>
13. Hao, K., Wang, J., Yu, H., Chen, L., Zeng, W., Wang, Z., & Hu, G. (2023). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Regulates Lipid Metabolism in Sheep Trophoblast Cells through mTOR Pathway-Mediated Autophagy. *PPAR Research*, *2023*, 6422804. <https://doi.org/10.1155/2023/6422804>
14. Samir, R., Hassan, E. A., Saber, A. A., Haneen, D. S. A., & Saleh, E. M. (2023). Seaweed *Sargassum aquifolium* extract ameliorates cardiotoxicity induced by doxorubicin in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *30*, 58226–58242. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26259-z>

Дата першого надходження статті до видання: 18.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 17.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 31.12.2025