

ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАННЯ У ЩУРІВ ІЗ ГОСТРИМ ТА ХРОНІЧНИМ ЕПІЛЕПТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПІТОЛІЗАНТУ

О. С. Єгоренко, М. П. Первак

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Дослідження нейропатологічних механізмів епілептичної активності, які виникають за участі ендогенної гістамінергічної системи головного мозку, дають змогу обґрунтувати ефективні комплексні засоби контролю як судомних проявів, так і коморбідних станів, до яких належать когнітивні порушення.

Мета дослідження – вивчити стан когнітивних функцій на моделях кіндлінгу, індукованого пентилентетразолом (ПТЗ) і максимальних електрошокових судом (МЕШ) та на тлі застосування пітолізантау.

Матеріал і методи. У щурів лінії Вістар формували кіндлінговий синдром шляхом щодобового застосування ПТЗ (35,0 мг/кг, в/очер) протягом трьох тижнів. У тестах активного уникнення та розпізнавання нових об'єктів досліджували поведінкові показники за умов застосування пітолізантау (0,5 та 3,0 мг/кг, в/очер), які порівнювали з МЕШ-індукованими порушеннями.

Результати. Число звукових сигналів, на які спостерігали реакцію активного уникнення у щурів із МЕШ, було в 5,7 раза меншим, ніж у контролі ($P < 0,05$). Пітолізантау (0,5 мг/кг, в/очер) збільшував досліджуваний показник на 52,2% ($P < 0,05$), а в дозі 3,0 мг/кг, в/очер – на 73,1% ($P < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем. У щурів із ПТЗ-кіндлінгом досліджуваний показник був меншим, ніж у контролі, на 59,8% ($P < 0,05$) і на тлі застосування пітолізантау у вищій дозі (3,0 мг/кг, в/очер) число звукових сигналів, на які спостерігались реакції активного уникнення, становило $6,92 \pm 0,71$, що на 49,4% перевищувало показник, який реєстрували у щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом ($P < 0,05$). Індекс дискримінації (ІД) щурів із МЕШ був нижчим від контролю на 47,7% ($P < 0,05$) і становив $33,21 \pm 3,14$ умовних одиниць (УО). ІД на тлі застосування пітолізантау (3,0 мг/кг, в/очер) перевищував показник у щурів із МЕШ на 35,4% ($P < 0,05$) та був меншим, ніж у контролі, на 25,4% ($P < 0,05$). У щурів із ПТЗ-кіндлінгом ІД становив $41,27 \pm 2,93$ УО і був на 35,0% меншим, ніж в контролі ($P < 0,05$). На тлі застосування пітолізантау дозою 3,0 мг/кг, в/очер ІД перевищував показник у групі кіндлінгових щурів на 32,7% ($P < 0,05$) і не відрізнявся від показника в групі контролю ($P > 0,05$).

Висновки. Виразність когнітивних порушень при ПТЗ-кіндлінзі є меншою, ніж у щурів із МЕШ. Когнітивні порушення у щурів у післянападному періоді коригуються застосуванням пітолізантау, що вказує на гістамін-залежні механізми їх патогенезу.

Ключові слова:

хронічний епілептичний синдром, пентилентетразоловий кіндлінг, когнітивні порушення, пітолізантау.

Клінічна та експериментальна патологія 2025. Т.24, №1 (91). С. 67-74.

DOI 10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025.10

E-mail: olga.yegorenko@onmedu.edu.ua

PECULIARITIES OF LEARNING IN RATS WITH ACUTE AND CHRONIC EPILEPTIC SYNDROME UNDER CONDITIONS OF PITOLISANT ADMINISTRATION

O. S. Yehorenko, M. P. Pervak

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The study of neuropathophysiological mechanisms of epileptic activity that occur with the participation of the brain's endogenous histaminergic system makes it possible to substantiate effective, complex means of controlling seizure manifestations and comorbid conditions, including cognitive impairment.

Objective – to investigate the state of cognitive functions in models of PTZ-induced kindling and maximal electroconvulsive seizures (MES) against a background of pitolisant administration.

Material and Methods. Kindling syndrome was induced in Wistar rats by daily administration of pentylenetetrazole (PTZ) (35.0 mg/kg, i.p.) for three weeks. In the tests of active avoidance and recognition of new objects, behavioral parameters were studied under the conditions of pitolisant administration (0.5 and 3.0 mg/kg, i.p.), which were compared with MES-induced disorders.

Results. The number of sound signals to which active avoidance reaction was observed in rats with MES was 5.7 times less than in the control ($P < 0.05$). The pitolisant (0.5 mg/kg, i.p.) increased the studied index 52.2% ($P < 0.05$), and at a dose of 3.0 mg/kg, i.p. – 73.1% ($P < 0.05$) compared to the baseline. In rats with PTZ-kindling, the studied index was 59.8% lower than in control ($P < 0.05$). Against the background of pitolisant administration

Key words:

chronic epileptic syndrome, pentylenetetrazole kindling, cognitive impairment, pitolisant.

Clinical and experimental pathology 2025. Vol.24, № 1 (91). P. 67-74.

at a higher dose (3.0 mg/kg, i.p.), the number of sound signals to which active avoidance reactions were observed was 6.92 ± 0.71 . It was 49.4% higher than in rats with developed PTZ-kindling ($P < 0.05$). The discriminative index (DI) of rats with MES was lower than that of the control 47.7% ($P < 0.05$) and amounted to 33.21 ± 3.14 units (U). The DI against a background of pitolisant (3.0 mg/kg, i.p.) exceeded the index in rats with MES 35.4% ($P < 0.05$) and was less than in the control 25.4% ($P < 0.05$). In rats with PTZ-kindling, the DI was 41.27 ± 2.93 U and was 35.0% less than in the control ($P < 0.05$). Against the background of the use of pitolisant at a dose of 3.0 mg/kg, the DI exceeded that in the group of kindling rats 32.7% ($P < 0.05$) and did not differ from the control group ($P > 0.05$). **Conclusions.** The severity of cognitive impairment in PTZ-kindling rats is less than in rats with MES. Cognitive impairment in rats after the seizure period is corrected using pitolisant, indicating histamine-dependent pathogenesis mechanisms.

Вступ

Епілепсія є одним із найбільш тяжких захворювань нервової системи і характеризується пароксизмальними судомними проявами, а також виникненням коморбідних станів [2, 4]. Розповсюдженість захворювання на епілепсію становить від 4 до 10 на 1000 населення [1]. Зважаючи на тяжкі прояви, прогресивний характер розвитку захворювання та соціальні наслідки, проблема лікування хворих на епілепсію не втрачає актуальності. Незважаючи на те, що в розпорядженні епілептологів є більше тридцять препаратів, у третини хворих на епілепсію судоми залишаються неконтрольованими і визначаються як резистентна до фармакотерапії форма епілепсії [2].

Коморбідні стани, а саме когнітивний дефіцит, розлади навчання та пам'яті є окремими проявами міжнападного стану хворих на епілепсію, які негативно впливають на якість життя та працездатність пацієнтів [4, 5]. Важливо зазначити, що внесок коморбідних станів у погіршення якості життя хворих на епілепсію є більшим, ніж власне судомних проявів [3].

Одними із перспективних препаратів, який розглядається в контексті корекції проявів резистентних форм епілепсії та коморбідних станів, є модулятори гістамінергічної системи, зокрема H3 гістамінових рецепторів [17]. H3 гістаміновий рецептор розподілений по всіх структурах ЦНС, включаючи кору головного мозку, гіпокамп, смугасте тіло, з найвищою щільністю в задньому гіпоталамусі, де розташовані тіла гістамінергічних клітин [6]. На відміну від інших підтипів гістамінових рецепторів (H1, H2 і H4), H3 є пресинаптичним рецептором і проявляє постійну тонічну активність. Зокрема, H3-рецептори беруть участь у гальмуванні вивільнення гістаміну, проходженні імпульсу по гістамінергічних нейронах (сوماдендритний рецептор) і синтезі гістаміну. Важливо зазначити, що H3-рецептори також локалізовані пресинаптично на серотонінергічних, норадренергічних, дофамінергічних, глутаматергічних, ГАМК-ергічних, а також холінергічних нейронах, і їх активація виконує гальмівну функцію. Відповідно, їх блокада антагоністами H3 рецепторів забезпечує посилення активності зазначених нейромедіаторних систем. Зважаючи на зростання вивільнення гістаміну при блокуванні H3 рецепторів, збільшується активація H1 та H2 гістамінових рецепторів. Таким чином, здійснюються сомнотропні, протисудомні

та протианоректичні (через постсинаптичні H1-рецептори) і прокогнітивні впливи (через постсинаптичні H1- і H2-рецептори) блокування H3 рецепторів [6].

Пітолізант – антагоніст/інверсний агоніст H3 гістамінових рецепторів – застосовується для лікування нарколепсії, здатен усувати кіндлінг-провоковані порушення циклу неспання-спання [8]. Однак до останнього часу не вивчалися питання корекції пітолізантом процесів навчання за умов моделювання хронічного епілептичного синдрому.

Мета дослідження

Вивчити порушення когнітивних функцій на моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу, який відтворює судомні та поведінкові порушення, притаманні хронічній формі епілептичного синдрому, а також особливості когнітивних проявів на тлі застосування за цих умов пітолізанту.

Матеріал і методи дослідження

Досліди проведено на щурах лінії Вістар масою тіла від 180 до 270 г, яких утримували за звичайних умов доступу до їжі та пиття при 12-годинній зміні циклу освітлення та темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили у відповідності до нормативних та етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших досліджень з використанням експериментальних тварин різних видів. Результати досліджень були схвалені комісією з питань етичного проведення експериментальних досліджень ОНМедУ (протокол № 21 від 06.03.24).

Максимальні електрошокові судоми викликали шляхом транскорнеального впливу імпульсами електричного струму тривалістю 0,6 мс, частотою 60 Гц та силою 150 мА протягом 0,2 с [10]. Подразнення здійснювали за допомогою електричного стимулятора Grass S48 (США). Перед відтворенням судомної реакції щурам у кон'юнктивальний мішок інстилювали 0,9% фізіологічний розчин NaCl, який містив лідокаїн. Оцінку виразності судомних проявів здійснювали за загальноприйнятими показниками та визначали число щурів із тонічною екстензією задніх кінцівок [7].

Кіндлінг викликали за допомогою щодобового застосування пентилентетразолу (ПТЗ) в дозі 35.0 мг/кг, в/очер («Sigma Aldrich», США) протягом трьох тижнів [8]. До спостереження залучали тварин із розвиненими кіндлінговими генералізованими

тоніко-клонічними судами через 24 години після останніх судом.

Моделювання активного уникнення щурів здійснювали згідно з дослідженнями [7, 9]. Відпрацювання активного уникнення у щурів проводили в період до індукції МЕС, а також до початку формування кіндлінгу. Зважаючи на значний період від вироблення активного уникнення та формування кіндлінгу і можливе зниження досліджуваних показників, окремо проводили порівняння активного уникнення у щурів групи контролю (три тижні введення 0,9% фізіологічного розчину NaCl) та кіндлінгових щурів через три тижні від моменту вироблення активного уникнення та початку формування кіндлінгу.

Кожного щура розміщували в клітці, до підлоги якої можна подавати електричний струм. На висоті 5-7 см знаходилась площадка, на якій тварина могла уникнути подразнень. Щурів тренували уникненню 3 рази на добу і застосовували для подразнення струм напругою 80 В та частотою імпульсів 5 Гц, якому передував стандартний звуковий сигнал частотою 1000 Гц та силою 50 ДБл. Тренування щурів проводили щодобово протягом двох тижнів, і тих тварин, які демонстрували здатність до уникнення в кожному з трьох останніх тренувань, використовували для подальшого спостереження. Дослідження активного уникнення після МЕС здійснювали через 10-15 хв із моменту відтворення судом, коли у тварин відновлювались поведінкові реакції. За цих умов здійснювали 10 послідовних подразнень, нанесених

кожному щурові, з підрахуванням загального числа уникнень.

Тест розпізнавання нових об'єктів (new object recognize test – NORT) для гризунів проводили за методикою [6]. Після попереднього 30-хвилинного ознайомлення тварин із полем (65 × 65 см², висотою 45 см), у якому проводили спостереження, здійснювали перше тренувальне випробування, під час якого в полі розміщували два однакових об'єкти, і щур вільно досліджував їх протягом 5 хвилин. Період дослідження враховується, коли голова щура була орієнтована на об'єкт, а ніс знаходився на відстані 2 см від об'єкта. Через годину проводили друге випробування, у якому один об'єкт був замінений на інший, а досліджуваність оцінювали протягом 5 хвилин. Результати виражали у відсотках часу, проведеного з новим об'єктом, по відношенню до загального часу.

Статистичні процедури виконували із застосуванням статистичної програми SPSS 21.00 (США) із застосуванням метода ANOVA та тесту Newman-Keuls. Нормальність розподілу верифікували із застосуванням тесту Shapiro-Wilk. Тяжкість судом оцінювали із застосуванням критерію Kruskal-Wallis.

Результати та їх обговорення

Зважаючи на тривалий період відтворення кіндлінгу, досліджено відтворюваність навички активного уникнення у щурів групи контролю та тварин із розвиненим кіндлінгом після 3-тижневого періоду з моменту формування реакції активного уникнення (рис. 1).

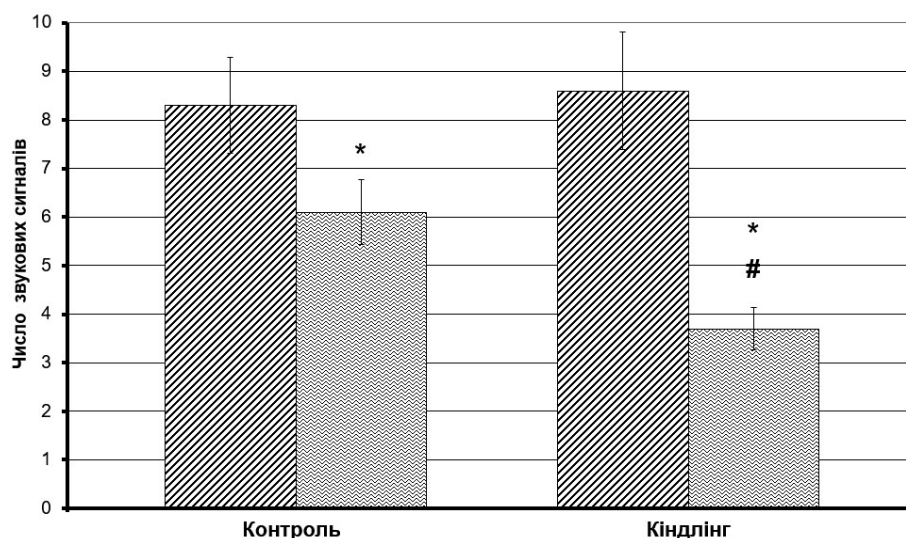


Рис. 1. Відтворюваність навички активного уникнення у щурів після 3-тижневого моделювання ПТЗ-індукованого кіндлінгу.

Примітки: перший стовпчик – до початку формування кіндлінгу; другий стовпчик – через 24 год з моменту 21-го застосування пентилентетразолу.

* – $P < 0,05$ порівняно з показником до початку введення 0,9% фізіологічного розчину NaCl (контроль) та ПТЗ (кіндлінг); # – $P < 0,05$ порівняно з показником відповідної групи контролю (ANOVA+Newman-Keuls тест)

У групі контролю число уникнень у відповідь на звукові сигнали до 3-тижневої перерви становило 8,32±0,91, тоді як після 3-тижневої перерви цей показник знижувався на 26,7% ($P < 0,05$). У групі щурів із ПТЗ-моделюванням Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 1 (91)

кіндлінгом зниження порівняно до вихідного рівня (8,63±1,27) становило 57,0% ($P < 0,05$). Досліджуваний показник також був меншим порівняно з групою контролю після 3-тижневої перерви на 39,32% ($P < 0,05$) (див. рис. 1).

Число звукових сигналів, на які спостерігали реакцію активного уникнення у щурів із МЕШ, становило $1,54 \pm 0,23$ і було в 5,7 раза меншим порівняно з контролем ($P < 0,05$) (рис. 2). Застосування пітолізанту у дозі 0,5 мг/кг, в/очер супроводжувалося зростанням досліджуваного показника на 52,2% ($P < 0,05$), який,

однак, залишався меншим порівняно з контролем на 63,2% ($P < 0,05$). На тлі застосування вищої дози пітолізанту (3,0 мг/кг, в/очер) число ефективних звукових сигналів зростало до $5,73 \pm 0,41$, що перевищувало показник у щурів із МЕШ на 73,1% ($P < 0,05$), але залишалось на 29,6% меншим порівняно з контролем.

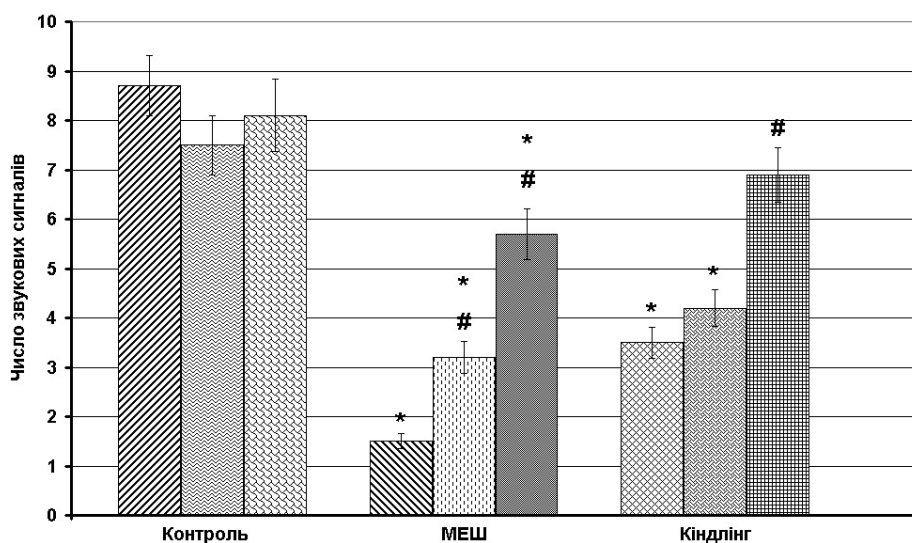


Рис. 2. Показники активного уникнення у щурів із судомами на тлі застосування пітолізанту.

Примітки: по вісі абсцис – групи спостереження, МЕШ – максимальний електрошок, по вісі ординат – досліджувані показники. У групі контролю – перший стовпчик – інтактні щури з в/очер введенням 0,9% фізіологічного розчину NaCl; другий та третій стовпчики – інтактні щури з в/очер введенням пітолізанту у дозах 0,5 та 3,0 мг/кг, в/очер відповідно. У групах спостереження – перший стовпчик – щури із судомами та в/очер введенням 0,9% фізіологічного розчину NaCl; другий та третій стовпчики – щури із судомами та застосуванням пітолізанту у дозах 0,5 та 3,0 мг/кг, в/очер відповідно.

* – $P < 0,05$ порівняно з показниками відповідної групи контролю; # – $P < 0,05$ порівняно з показниками групи з судомами без застосування пітолізанту (ANOVA+Neuman-Keuls test)

У щурів із ПТЗ-викликаним кіндлінгом досліджуваний показник був меншим порівняно з контролем на 59,8% ($P < 0,05$); на тлі застосування нижчої дози пітолізанту відмінності з групою контролю (0,5 мг/кг, в/очер) становили 44,0% ($P < 0,05$) (див. рис. 2). За умови застосування пітолізанту вищою (3,0 мг/кг, в/очер) дозою число звукових сигналів, на які спостерігались реакції активного уникнення, становило $6,92 \pm 0,71$ і на 49,4% перевищувало показник, який реєстрували у щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом ($P < 0,05$) (див. рис. 2).

ІД у щурів, які перенесли МЕШ, зменшувався порівняно з контролем на 47,7% ($P < 0,05$) і становив $33,21 \pm 3,14$ умовних одиниць (УО) (рис. 3). Застосування пітолізанту в дозі 0,5 мг/кг, в/очер супроводжувалося зростанням ІД до $45,6 \pm 3,8$, що перевищувало показник у щурів із МЕШ на 27,2% ($P < 0,05$), але залишалося меншим порівняно з контролем (введення 0,5 мг/кг пітолізанту інтактним щурам) на 20,1% ($P < 0,05$). ІД на тлі застосування пітолізанту у дозі 3,0 мг/кг, в/очер перевищував показник у щурів із МЕШ на 35,4% ($P < 0,05$) та був меншим, ніж у групі контролю (введення пітолізанту в дозі 3,0 мг/кг, в/очер інтактним щурам) на 25,4% ($P < 0,05$) (див. рис. 3).

У щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом ІД становив $41,27 \pm 2,93$ УО і був на 35,0% меншим, ніж у контролі ($P < 0,05$) (рис. 3). На тлі застосування пітолізанту в нижчій дозі (0,5 мг/кг, в/очер) ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

досліджуваний показник становив $50,51 \pm 4,42$ УО і залишався нижчим щодо контролю на 12,3%, ($P > 0,05$). За умови застосування пітолізанту у дозі 3,0 мг/кг, в/очер ІД перевищував показник у групі кіндлінгових щурів на 32,7% ($P < 0,05$) і не відрізнявся від показника в групі контролю ($P > 0,05$) (див. рис. 3).

Отже, отримані результати засвідчили, що за умови розвитку як гострих (максимальний електрошок), так і хронічних епілептичних проявів у щурів порушуються когнітивні функції, зокрема механізми пам'яті, а також відтворення відповідної навички активного уникнення. Слід зазначити, що виразність порушень когнітивних функцій за умов моделювання ПТЗ-кіндлінгу є менш виразними порівняно з МЕШ, але перевищує відповідні показники у щурів з електростимуляційним амігдалярним кіндлінгом [11, 12].

Гістамін відіграє важливу роль у процесах навчання та пам'яті, через що модулятори рецепторів гістаміну, в тому числі антагоніст/інверсний агоніст Н3 пітолізант є перспективними терапевтичними засобами для покращення когнітивних порушень [14, 15]. У дослідженні Passani MB et al. [13] встановлена роль Н3 рецепторів гістаміну, локалізованих у дорсальному гіпокампі та базолатеральній мигдаліні, в консолідації пам'яті. Визначено, що застосування антагоністів/інверсних агоністів Н3 рецепторів здатне відновлювати когнітивні функції, викликати анксиолітичну та антидепресивну дію, а також усувати порушення циклу неспання – сну [8, 15].

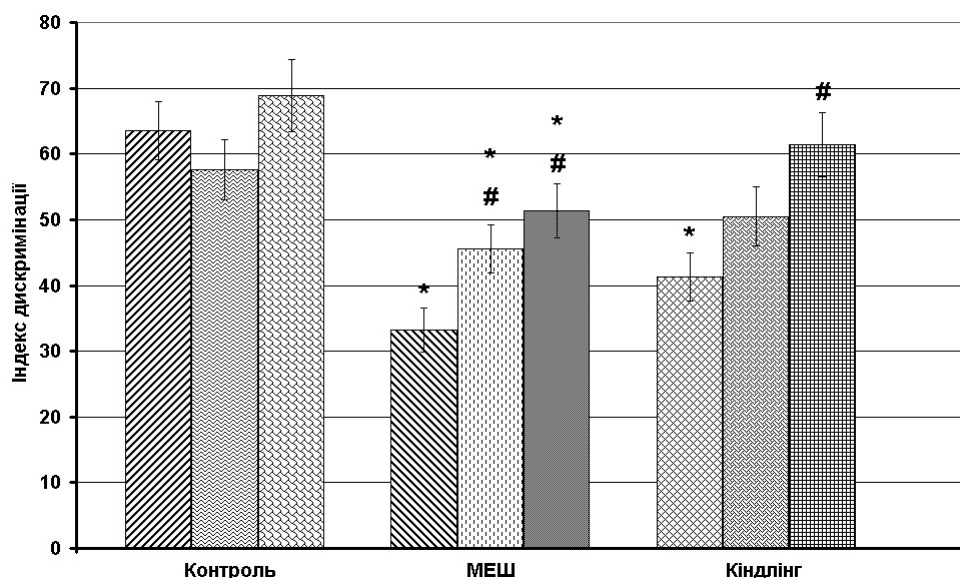


Рис. 3. Показник індекса дискримінації у щурів із судомами на тлі застосування пітолізанту.

Примітки: ті ж, що на рис. 2.

* – $P < 0,05$ щодо відповідної групи контролю; # – $P < 0,05$ порівняно щодо групи з судомами без застосування пітолізанту (ANOVA+Neman-Keuls test)

Останнім часом визначена важлива роль активації H1 та H2 рецепторів, яку опосередковано викликає застосування пітолізанту, у відновленні когнітивних функцій [16, 17]. Пітолізант покращував показники просторової, непросторової пам'яті, а також пам'яті часового порядку в дискримінативному тесті розпізнавання нових об'єктів [18]. У дослідженні Jia F et al. [19] встановлено, що блокатор H3 рецепторів тіоперамід усував мнемонічні розлади, які оцінювали за допомогою тестів на соціальну дискримінацію, акустичне викликання страху, водний лабіринт та пасивне уникнення у щурів із сформованим ПТЗ-кіндлінгом.

Механізми коригуючого впливу пітолізанту в порушенні короточасної пам'яті можуть бути пов'язані з активацією холінергічних терміналей нейронів, на яких пресинаптично розташовані H3 рецептори [20]. Однак, зважаючи на те, що рецептори H3 розташовані на серотонін-, а також дофамінергічних терміналях, сумарний вплив пітолізанту може бути багатокомпонентним і стосуватися модуляції регуляторних функцій відповідних нейромедіаторних систем [21]. Зокрема, в корекції коморбідних станів при ПТЗ-індукованому кіндлінзі важливу роль може відігравати активація ГАМК-ергічної регуляції, що спостерігається за умови застосування пітолізанту [21].

Сполуки з високою афінністю до H3 рецепторів виявляють протизапальну активність на моделі ліпополісахарид-індукованого запалення культури клітин BV-2, а також нейропротекторну та знеболювальну активність *in vivo* [22]. У роботі Zhou Z et al. [24] зазначається, що гістамін та його центральні рецептори відіграють вирішальну роль у нейрозапаленні, у такий спосіб модулюючи патологію нейродегенеративних захворювань. Подібний механізм може бути реалізований шляхом регуляції взаємодії мікроглії та астроцитів, пригнічення вироблення Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 1 (91)

прозапальних цитокінів [23, 24]. В іншому дослідженні визначено, що інгібування H3R тіоперамідом знижує активність мікроглії та сприяє фенотиповому переходу від прозапального M1 до протизапального M2 стану, і зрештою послаблює нейрозапалення, викликане ліпополісахаридом (ЛПС) у мишей [25]. Тіоперамід – блокатор H3 рецепторів – запобігав порушенням нейрогенезу в гіпокампі та когнітивних функцій, спричинених нейрозапаленням [25]. Антагоністи H3 рецепторів розглядаються в якості препаратів, перспективних щодо проявів хвороби Альцгеймера [24]. Слід зазначити, що позитивний вплив гістамінергічної системи на консолідацію пам'яті може бути пов'язаний також із відновленням проникності ГЕБ, яка за умов хронічної епілептизації мозку є підвищеною [26].

Отже, отримані результати засвідчують про можливість корекції когнітивних порушень за умов розвитку хронічного епілептичного синдрому застосуванням антагоніста/інверсного агоніста гістамінових H3-рецепторів пітолізанта.

Висновки

1. Розвиток гострих та хронічних судомних проявів супроводжується порушеннями навчання активного уникнення та в дискримінативному тесті.

2. Виразність когнітивних порушень при розвиненому кіндлінзі є меншою порівняно з тією, що має місце у щурів із максимальними електрошоковими судомами.

3. Когнітивні порушення у щурів в післянападному періоді коригуються за допомогою застосування пітолізанту, що вказує на гістамін-залежні механізми виникнення відповідних порушень.

Список літератури

- Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. Front Epidemiol [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 11];3:1273163. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/>

- articles/PMC10911047/pdf/fepid-03-1273163.pdf doi: 10.3389/fepid.2023.1273163
2. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):606-38. doi: 10.1124/pr.120.019539
 3. Löscher W, Stafstrom CE. Epilepsy and its neurobehavioral comorbidities: Insights gained from animal models. *Epilepsia.* 2023;64(1):54-91. doi: 10.1111/epi.17433
 4. Mazarati A. Can we and should we use animal models to study neurobehavioral comorbidities of epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt A):106566. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106566
 5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30. doi: 10.1111/epi.13670
 6. Schlicker E, Kathmann M. Role of the Histamine H3 Receptor in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;241:277-99. doi: 10.1007/164_2016_12
 7. Погоріла ІВ. Вплив похідного пептидамідобензофенону та діазепаму на поведінку активного уникнення шурів у післясудомному періоді. Інтегративна антропологія. 2011;1:61-4.
 8. Єгоренко ОС. Коморбідні порушення циклу спання-непання у кіндлінгових шурів за умов застосування антагоніста H₃-рецепторів пітолізанті. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):11-5. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.02
 9. Fellows EJ, Cook L. Conditioned avoidance response in psychotropic drugs. Amsterdam: Elsevier; 1982. 396 p.
 10. White HS, Johnson M, Wolf HH, Kupferberg HJ. The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16(1-2):73-7. doi: 10.1007/BF02229077
 11. Pérez-Silanes S, Martisova E, Moreno E, Solas M, Plano D, Sanmartín C, et al. Novel Pitolisant-Derived Sulfonyl Compounds for Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 11];25(2):799. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10815131/pdf/ijms-25-00799.pdf> doi: 10.3390/ijms25020799
 12. Meeusen H, Kalf RS, Broekaart DWM, Silva JP, Verkuyll JM, van Helvoort A, et al. Effective reduction in seizure severity and prevention of a fatty liver by a novel low ratio ketogenic diet composition in the rapid kindling rat model of epileptogenesis. *Exp Neurol* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 15];379:114861. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488624001870?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.expneurol.2024.114861
 13. Passani MB, Benetti F, Blandina P, Furini CRG, de Carvalho Myskiw J, Izquierdo I. Histamine regulates memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;145:1-6. doi: 10.1016/j.nlm.2017.08.007
 14. Alhusaini M, Eissa N, Saad AK, Beiram R, Sadek B. Revisiting Preclinical Observations of Several Histamine H3 Receptor Antagonists/Inverse Agonists in Cognitive Impairment, Anxiety, Depression, and Sleep-Wake Cycle Disorder. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 15];13:861094. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9198498/pdf/fphar-13-861094.pdf> doi: 10.3389/fphar.2022.861094
 15. Freitas B, Teodoro TP. Neuropsychiatry of Histaminergic Circuits: Potential Role of Novel H3 Receptor Selective Antagonist/Inverse Agonist Pitolisant in Prader-Willi Syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 2024;54(3):103-7.
 16. Singh T, Mishra A, Goel RK. PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>
 - relevance and reliability. *Metab Brain Dis.* 2021 Oct;36(7):1573-90. doi: 10.1007/s11011-021-00823-3
 17. Beheshti S, Wesal MW. Anticonvulsant activity of the histamine H3 receptor inverse agonist pitolisant in an electrical kindling model of epilepsy. *Neurosci Lett* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 12];782:136685. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394022002427?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.neulet.2022.136685
 18. Ennaceur A, de Souza Silva MA, editors. *Handbook of Behavioral Neuroscience.* 2018. Vol. 27, Chapter 18. Barbosa FF, Silva RH. Immediate-Early Gene Expression in Neural Circuits Related to Object Recognition Memory. Amsterdam: Elsevier; p. 261-71. doi: 10.1016/B978-0-12-812012-5.00018-5
 19. Jia F, Kato M, Dai H, Xu A, Okuda T, Sakurai E, et al. Effects of histamine H(3) antagonists and donepezil on learning and mnemonic deficits induced by pentylenetetrazol kindling in weanling mice. *Neuropharmacology.* 2006;50(4):404-11. doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.09.017
 20. Rani B, Silva-Marques B, Leurs R, Passani MB, Blandina P, Provensi G. Short- and Long-Term Social Recognition Memory Are Differentially Modulated by Neuronal Histamine. *Biomolecules* [Internet]. 2021[cited 2025 Mar 12];11(4):555. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8069616/pdf/biomolecules-11-00555.pdf> doi: 10.3390/biom11040555
 21. Hirano K, Morishita Y, Minami M, Nomura H. The impact of pitolisant, an H3 receptor antagonist/inverse agonist, on perirhinal cortex activity in individual neuron and neuronal population levels. *Scientific Reports* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 11];12(1):7015. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11032-y> doi: 10.1038/s41598-022-11032-y
 22. Stasiak A, Honkisz-Orzechowska E, Gajda Z, Wagner W, Popiolek-Barczyk K, Kuder KJ, et al. AR71, Histamine H3 Receptor Ligand-In Vitro and In Vivo Evaluation (Anti-Inflammatory Activity, Metabolic Stability, Toxicity, and Analgesic Action). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 11];25(15):8035. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11311998/pdf/ijms-25-08035.pdf> doi: 10.3390/ijms25158035
 23. Zhou Z, An Q, Zhang W, Li Y, Zhang Q, Yan H. Histamine and receptors in neuroinflammation: Their roles on neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 15];465:114964. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432824001207?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.bbr.2024.114964
 24. Thomas SD, Abdalla S, Eissa N, Akour A, Jha NK, Ojha S, et al. Targeting Microglia in Neuroinflammation: H3 Receptor Antagonists as a Novel Therapeutic Approach for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Autism Spectrum Disorder. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 12];17(7):831. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11279978/pdf/pharmaceuticals-17-00831.pdf> doi: 10.3390/ph17070831
 25. Wang J, Liu B, Sun F, Xu Y, Luan H, Yang M, et al. Histamine H3R antagonist counteracts the impaired hippocampal neurogenesis in Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 12];110:109045. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156757692200529X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.intimp.2022.109045
 26. Bañuelos-Cabrera I, Valle-Dorado MG, Aldana BI, Orozco-Suárez SA, Rocha L. Role of histaminergic system in blood-brain barrier dysfunction associated with neurological disorders. *Arch Med Res.* 2014;45(8):677-86. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.010

References

1. Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Front Epidemiol* [Internet]. 2023[cited 2025 Mar 11];3:1273163. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10911047/pdf/fepid-03-1273163.pdf> doi: 10.3389/fepid.2023.1273163

Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 1 (91)

2. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606-38. doi: 10.1124/pr.120.019539
3. Löscher W, Stafstrom CE. Epilepsy and its neurobehavioral comorbidities: Insights gained from animal models. *Epilepsia*. 2023;64(1):54-91. doi: 10.1111/epi.17433
4. Mazarati A. Can we and should we use animal models to study neurobehavioral comorbidities of epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt A):106566. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106566
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30. doi: 10.1111/epi.13670
6. Schlicker E, Kathmann M. Role of the Histamine H3 Receptor in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:277-99. doi: 10.1007/164_2016_12
7. Pogorila IV. Vplyv pokhidnoho peptydamidobenzofenonu ta diazepam na povedinku aktyvnoho unykennia schuriv u pislisudomnomu periodi [Effects of derivative of peptideamidobenzophenone and diazepam on the behavior of active avoidance in rats in the period after the seizure fit]. *Integrative Anthropology*. 2011;1:61-4. (in Ukrainian)
8. Yehorenko OS. Komorbidni porushennia tsykladu spannia-nespannia u kindlinhovykh schuriv za umov zastosuvannia antahonista H₃-retseptoriv pitolizanti [Comorbid disorders of the sleep cycle – awakesness in indling rats under the conditions of using the H₃ receptor antagonist pitolisant]. *Clinical and experimental pathology*. 2023;22(3):11-5. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.02 (in Ukrainian)
9. Fellows EJ, Cook L. Conditioned avoidance response in psychotropic drugs. Amsterdam: Elsevier; 1982. 396 p.
10. White HS, Johnson M, Wolf HH, Kupferberg HJ. The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models. *Ital J Neurol Sci*. 1995;16(1-2):73-7. doi: 10.1007/BF02229077
11. Pérez-Silanes S, Martisova E, Moreno E, Solas M, Plano D, Sanmartín C, et al. Novel Pitolisant-Derived Sulfonyl Compounds for Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 11];25(2):799. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10815131/pdf/ijms-25-00799.pdf> doi: 10.3390/ijms25020799
12. Meeusen H, Kalf RS, Broekaart DWM, Silva JP, Verkuyl JM, van Helvoort A, et al. Effective reduction in seizure severity and prevention of a fatty liver by a novel low ratio ketogenic diet composition in the rapid kindling rat model of epileptogenesis. *Exp Neurol* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 15];379:114861. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488624001870?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.expneurol.2024.114861
13. Passani MB, Benetti F, Blandina P, Furini CRG, de Carvalho Myskiw J, Izquierdo I. Histamine regulates memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;145:1-6. doi: 10.1016/j.nlm.2017.08.007
14. Alhusaini M, Eissa N, Saad AK, Beiram R, Sadek B. Revisiting Preclinical Observations of Several Histamine H3 Receptor Antagonists/Inverse Agonists in Cognitive Impairment, Anxiety, Depression, and Sleep-Wake Cycle Disorder. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 15];13:861094. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9198498/pdf/fphar-13-861094.pdf> doi: 10.3389/fphar.2022.861094
15. Freitas B, Teodoro TP. Neuropsychiatry of Histaminergic Circuits: Potential Role of Novel H3 Receptor Selective Antagonist/Inverse Agonist Pitolisant in Prader-Willi Syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 2024;54(3):103-7.
16. Singh T, Mishra A, Goel RK. PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: relevance and reliability. *Metab Brain Dis*. 2021 Oct;36(7):1573-90. doi: 10.1007/s11011-021-00823-3
17. Beheshti S, Wesal MW. Anticonvulsant activity of the histamine H3 receptor inverse agonist pitolisant in an electrical kindling model of epilepsy. *Neurosci Lett* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 12];782:136685. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394022002427?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.neulet.2022.136685
18. Ennaceur A, de Souza Silva MA, editors. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 2018. Vol. 27, Chapter 18. Barbosa FF, Silva RH. Immediate-Early Gene Expression in Neural Circuits Related to Object Recognition Memory. Amsterdam: Elsevier; p. 261-71. doi: 10.1016/B978-0-12-812012-5.00018-5
19. Jia F, Kato M, Dai H, Xu A, Okuda T, Sakurai E, et al. Effects of histamine H(3) antagonists and donepezil on learning and mnemonic deficits induced by pentylenetetrazol kindling in weanling mice. *Neuropharmacology*. 2006;50(4):404-11. doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.09.017
20. Rani B, Silva-Marques B, Leurs R, Passani MB, Blandina P, Provinsi G. Short- and Long-Term Social Recognition Memory Are Differentially Modulated by Neuronal Histamine. *Biomolecules* [Internet]. 2021[cited 2025 Mar 12];11(4):555. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8069616/pdf/biomolecules-11-00555.pdf> doi: 10.3390/biom11040555
21. Hirano K, Morishita Y, Minami M, Nomura H. The impact of pitolisant, an H3 receptor antagonist/inverse agonist, on perirhinal cortex activity in individual neuron and neuronal population levels. *Scientific Reports* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 11];12(1):7015. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11032-y> doi: 10.1038/s41598-022-11032-y
22. Stasiak A, Honkisz-Orzechowska E, Gajda Z, Wagner W, Popiołek-Barczyk K, Kuder KJ, et al. AR71, Histamine H3 Receptor Ligand-In Vitro and In Vivo Evaluation (Anti-Inflammatory Activity, Metabolic Stability, Toxicity, and Analgesic Action). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 11];25(15):8035. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11311998/pdf/ijms-25-08035.pdf> doi: 10.3390/ijms25158035
23. Zhou Z, An Q, Zhang W, Li Y, Zhang Q, Yan H. Histamine and receptors in neuroinflammation: Their roles on neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 15];465:114964. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432824001207?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.bbr.2024.114964
24. Thomas SD, Abdalla S, Eissa N, Akour A, Jha NK, Ojha S, et al. Targeting Microglia in Neuroinflammation: H3 Receptor Antagonists as a Novel Therapeutic Approach for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Autism Spectrum Disorder. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2024[cited 2025 Mar 12];17(7):831. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11279978/pdf/pharmaceuticals-17-00831.pdf> doi: 10.3390/ph17070831
25. Wang J, Liu B, Sun F, Xu Y, Luan H, Yang M, et al. Histamine H3R antagonist counteracts the impaired hippocampal neurogenesis in Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022[cited 2025 Mar 12];110:109045. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156757692200529X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.intimp.2022.109045
26. Bañuelos-Cabrera I, Valle-Dorado MG, Aldana BI, Orozco-Suárez SA, Rocha L. Role of histaminergic system in blood-brain barrier dysfunction associated with neurological disorders. *Arch Med Res*. 2014;45(8):677-86. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.010

Відомості про авторів:

Єгоренко О. С. – асистент кафедри симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

E-mail: olga.yegorenko@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1464-9690>

Первак М. П. – кандидат медичних наук, доцент кафедри симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна.

E-mail: mykhailo.pervak@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>

Information about authors:

Yehorenko O. – Assistant Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa, Ukraine.

E-mail: olga.yegorenko@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1464-9690>

Pervak M. – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa, Ukraine.

E-mail: mykhailo.pervak@onmedu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>

Стаття надійшла до редакції 14.02.2025

© О. С. Єгоренко, М. П. Первак

