

УДК 616.34-008.87:616.853+616-092.9

Т. Б. МЕЛИК-КАСУМОВ, А. А. ЖАБИНСКАЯ, А. В. ЧУПРИНА,
В. В. СОЛТАНОВ

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* И *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* НА РАЗВИТИЕ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Проведено сравнительное исследование эффектов длительного применения монопробиотиков *Bifidobacterium longum* BL-05 и *Lactobacillus rhamnosus* LR-32 в условиях пентилентетразолового киндлинга. Показано, что развитие модели пентилентетразолового киндлинга наряду с ожидаемым градуальным ростом показателей судорожной активности приводит к характерным изменениям в поведении животных – отсутствию угасания активности в открытом поле со временем, а также к нейродеструкции в СА1 области дорсальной части гиппокампа. Применение *L. rhamnosus* несколько изменяет баланс частоты и интенсивности судорожной активности в модели, однако в целом незначительно влияет на её развитие. *B. longum*, напротив, интенсифицируют нарастание судорог в модели и приводят к росту числа животных с полным её развитием. Вместе с тем, оба пробиотика показывают нейропротекторный эффект, выражающийся в сохранении нейрональной плотности в СА1-области гиппокампа. Полученные результаты указывают на неоднозначность эффектов пробиотиков в условиях пентилентетразолового эпилептогенеза и на необходимость использования различных моделей для всесторонней оценки эффектов применения пробиотиков для коррекции патогенеза эпилепсии.

Ключевые слова: пробиотики, лактобациллы, бифидобактерии, эпилепсия, пентилентетразол, гиппокамп, открытое поле.

Введение. Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные указывают на то, что кишечная микробиота играет важнейшую роль в функционировании не только терминальной части пищеварительного тракта, но и регуляторных систем организма [1]. Фундаментальные вопросы функционирования оси «микробиота-кишечник-мозг» в настоящее время являются одними из актуальнейших в современной научной дискуссии [2]. Установлено, что развитие нервных патологий характеризуется изменением состава кишечной микробиоты [3–5]. И наоборот, микробный дисбиоз может отягощать течение таких патологий. В связи с этим, все чаще предлагается использовать методы модификации состава кишечной микробиоты для коррекции патогенеза неврологических заболеваний и усиления методов их лечения [6]. В особенности актуален вопрос в случае эпилепсии, так как для неё характерна распространённость фармакорезистентных, в том числе неоперабельных форм, в особенности у детей [7]. Встречаемость таких форм в целом остается постоянной – около 30 % от общего числа пациентов. Предполагается, что кишечная микробиота может влиять на работу мозга в норме и в условиях эпилептогенеза через различные механизмы. В частности, микробы кишечника могут взаимодействовать с лимфоидной тканью, афферентами висцеральных нервов, выделять в кровоток собственные метаболиты, к которым за годы эволюции у макроорганизма выработаны специфические и неспецифические рецепторы (FFARs, PPARs) [2].

В экспериментальных и клинических исследованиях эффективности нутритивной модификации кишечной микробиоты при эпилепсии часто используют смеси большого количества пробиотических бактерий различных групп и пребиотических нутриентов [8]. В данном контексте для понимания механизмов формирования эффектов пробиотикотерапии представляется актуальной оценка применения монопробиотиков из различных групп микроорганизмов. Разнообразие моделей эпилепсии позволяет с разных сторон исследовать возможные точки влияния экспериментальных методов коррекции эпилептогенеза и эффективность нутритивных методов модификации кишечной микробиоты. Одна из наиболее часто используемых моделей – пентилентетразоловый киндлинг. Под киндлингом понимают феномен увеличения вероятности и интенсивности судорожного приступа у первоначально здорового организма при длительном введении через равные промежутки времени

подпороговых доз конвульсанта (химический киндлинг) или применения подпороговой силы электрической стимуляции (электрический киндлинг). Моделирование эпилептогенеза путем пентилентетразолового киндлинга у грызунов удобно тем, что позволяет в долгосрочной перспективе проследить динамику развития индуцированных конвульсантом судорог, а также оценить изменения в поведении и гистопатологические изменения в целевых областях головного мозга в условиях экспериментального воздействия с потенциальным позитивным эффектом [9]. Принципиальной особенностью данной модели является нарастающее в её течении повреждающее воздействие конвульсанта, которое с одной стороны позволяет на начальных этапах модели оценить эффекты экспериментального воздействия в более мягких условиях, а на заключительных этапах, когда большинство лабораторных животных развило киндлинг – произвести оценку этих же эффектов в более жёстких условиях [10].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей эпилептогенеза в модели пентилентетразолового киндлинга в условиях длительного применения монопробиотиков *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus rhamnosus*.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на самцах крыс Вистар в возрасте P28-35 с первоначальной массой 50–60 г. Эксперименты проведены с соблюдением принципов биоэтики и согласно положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986, в редакции 2005 года). Дизайн исследования, объем выборок и использованная экспериментальная модель эпилепсии одобрены комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси.

В качестве пробиотической добавки использовали лиофилизированные бактерии *Bifidobacterium longum* BL-05 или *Lactobacillus rhamnosus* LR-32 (CustomProbiotics, США). Порошок суспендировали в 1 мл натрий-фосфатного буфера (PBS; pH 7,4; 0,01 M) и вводили ежедневно внутрижелудочно с помощью металлического зонда в количестве 10^9 КОЕ на крысу. Каждое животное получало 1 мл соответствующей суспензии или чистого PBS ежедневно независимо от возраста и массы тела. В течение первых двух недель животные получали только пробиотики или PBS. Далее моделировали эпилептогенез в течение еще 8 недель. Таким образом, было сформировано 4 группы: 1. Здоровый контроль (PBS внутрижелудочно, без модели, n=8); 2. Крысы, получавшие PBS в условиях PTZ-киндинга (PTZ, n=12); 3. Крысы, получавшие *B. longum* в условиях PTZ-киндинга (PTZ+*B. longum*, n=12); 4. Крысы, получавшие *L. rhamnosus* в условиях PTZ-киндинга (PTZ+ *L. rhamnosus*, n=12).

Инъекции пентилентетразола (Sigma, США) в соответствующих экспериментальных группах производили внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг три раза в неделю (понедельник, среда, пятница). Для корректировки индивидуальной дозы животных этих групп дополнительно взвешивали перед каждым введением конвульсанта. PTZ растворяли в 0,9 % растворе NaCl в концентрации 15 мг/мл. Перед введением PTZ животных рассаживали в индивидуальные прозрачные клетки размером 20x14x16 см. После инъекции в течение 30 минут проводили одновременную видеорегистрацию поведения 18 животных. Далее эксперимент повторяли для следующей партии из 18 животных. Животных разных групп распределяли по двум партиям одинаково.

Впоследствии по видеозаписи проводили оценку судорожной активности по бальной шкале Расина [11]: 0 – отсутствие судорог; 1 – клонусы лицевых мышц; 2 – усиление лицевых клонусов с переходом на шею и/или миоклоническое вздрагивание; 3 – клонические сокращения обеих передних конечностей без подъема на задние лапы; 4 – клонус передних конечностей с подъемом на задние лапы; 5 – падение на бок с клоническими судорогами передних и/или задних лап и генерализацией приступа; 6 – падение на бок с клоническими судорогами конечностей, переходящими в тонические судороги, или эпистатус, или смерть. Кроме того, после каждого введения оценивали суммарное количество и длительность приступов и период времени до появления судорог, в том числе интенсивных – 4 балла и более. Животное считали развившим киндлинг после трехкратного подряд повторения 5 или 6 баллов по шкале Расина, а также при достижении эпистатуса длительностью более 15 минут. В таком случае инъекции прекращали, а показатели такого животного оставляли до конца эксперимента неизменными в соответствии с последними зарегистрированными.

Тест «открытое поле» проводили перед началом киндинга, а также через 4 и 8 недель после его начала. Для этого крыс помещали в центр круглой арены диаметром 1,2 м и в течение 3 минут регистрировали их поведение: количество вертикальных стоек на задних лапах, пройденных центральных и периферических секторов, актов груминга и выходов в центр.

Через 2 дня после 24-го введения PTZ животных декапитировали, головной мозг быстро извлекали из черепа, разделяли на полушария и помещали на сутки в 10 %-й раствор формалина. Далее готовили парафиновые фронтальные (левое полушарие) и горизонтальные (правое полушарие) срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их тионином по Ниссли и определяли нейрональную плотность в дорсальном и вентральном гиппокампе (область CA1 и хилус) в программе ImageJ.

Статистическую обработку и визуализацию данных осуществляли в программах Statistica 10 и GraphPad Prism 8. Для межгруппового сравнения морфометрических показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей (М (25 %;75 %)). В случае оценки судорожной активности и изменений в поведении использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорным критерием Фишера (данные представлены в виде средней арифметической и её ошибки ($M \pm m$)). Частоту развития полного kindlinga сравнивали по результатам точного критерия Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа судорожной активности крыс в условиях пентилентетразолового kindlinga наиболее информативными показателями оказались количество судорог, максимальный зарегистрированный балл и период времени до наступления судорог в 4 и более баллов (рисунок 1). Развитие модели приводило к градуальному росту показателей судорожной активности (рисунок 1, А-В): количество судорог после последнего введения конвульсанта составило $12,3 \pm 2,3$, а максимальный зарегистрированный балл – $3,6 \pm 0,2$. При применении обоих пробиотиков с момента появления первых судорог (4-е введение) отмечалась тенденция к более низкому значению количества судорог (рисунок 1, А), однако достоверно ниже показатель был в обеих группах только после 20 и 21 введения – в среднем на 25–42 %.

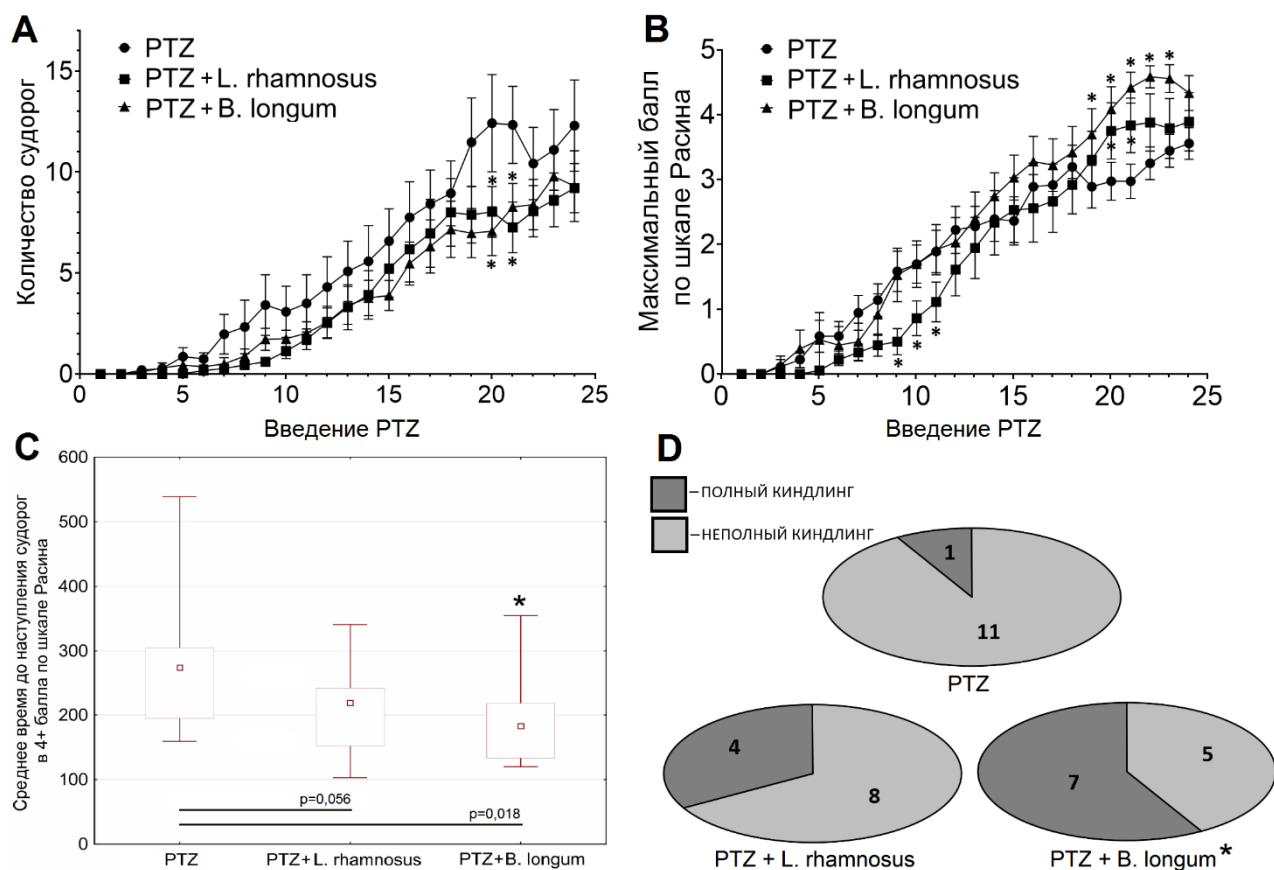


Рис. 1. Показатели развития пентилентетразолового kindlinga у крыс различных экспериментальных групп

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в группе PTZ

В случае максимального балла для *L. rhamnosus* отмечалось более низкое значение показателя – 9 по 11 введение конвульсанта – в среднем в 1,5–3 раза по сравнению с группой PTZ (рисунок 1, В). Вместе с тем, после 20 и 21 введения показатель, напротив, был выше группы отрицательного

контроля в среднем на 10–28 %. Применение бифидобактерий приводило к изменению показателя несколько иначе – в начале киндлинга отличий от группы PTZ не отмечалось, а с 19 по 23 введение показатель был достоверно выше группы отрицательного контроля в среднем на 27–48 %. Таким образом, отмеченное выше уменьшение количества судорог происходило, видимо, в связи с увеличением их интенсивности, в особенности в случае применения бифидобактерий. Анализ времени до наступления интенсивных судорог (4 балла и более) показал, что применение бифидобактерий приводило к его сокращению по медианным значениям на 34 %, тогда как для лактобацилл подобный эффект оставался недостоверным (рисунок 1, С). Наконец, статистический анализ частоты полного развития модели киндлинга (рисунок 1, D) показал, что в случае применения бифидобактерий доля крыс, трижды подряд развивавших 5–6 стадии лимбических судорог, значительно повышалась.

Таким образом, применение бифидобактерий *B. longum* несколько снижает количество судорог на завершающем этапе киндлинга, однако при этом отмечается одновременное повышение интенсивности судорог, уменьшение латентного периода перед их появлением, а также растет число животных, развивающих модель полностью. В аналогичных условиях лактобациллы *L. rhamnosus* на начальном этапе киндлинга снижают частоту судорог, однако на завершающем – на короткий период увеличивают их интенсивность. Вместе с тем, в отличие от бифидобактерий, здесь не происходит значимого сокращения латентного периода перед наступлением судорог и увеличения числа животных, развивших модель полностью.

Результаты анализа наиболее репрезентативных показателей в тесте «Открытое поле» представлены на рисунке 2.

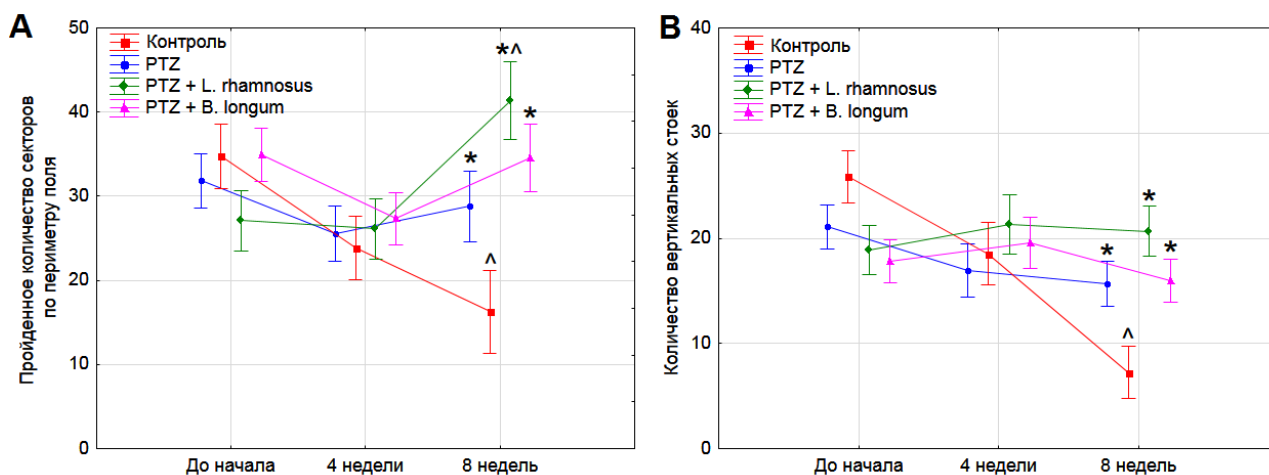


Рис. 2. Динамика изменения поведения при повторном проведении теста «Открытое поле» у крыс различных экспериментальных групп

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в группе PTZ; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с первоначальными значениями для группы

Повторное прохождение теста через 4 и 8 недель от начала эксперимента у здоровых животных приводит к постепенному уменьшению горизонтальной (рисунок 2, А) и вертикальной (рисунок 2, В) двигательной активности. В первом случае показатель уменьшается к концу эксперимента в среднем более, чем в 2 раза, во втором – почти в 4 раза. Подобный феномен, по-видимому, вызван привыканием животных к открытому полю, как к уже знакомому пространству, что было показано нами ранее при других сроках эксперимента [12]. В то же время, установлено, что развитие модели пентилентетразолового эпилептогенеза приводит к тому, что животные сохраняют двигательную и исследовательскую активность в открытом поле в течение всего эксперимента: не наблюдается характерного для здоровых животных снижения активности со временем, а показатели в заключительном тесте в среднем в 2 раза превышают показатели контрольной группы. В аналогичных условиях применение *B. longum* значимо не сказывается на этой картине. С другой стороны, применение *L. rhamnosus* приводит к несколько более активной локомоции на завершающем этапе исследования – по сравнению с первоначальными значениями животные передвигались в этой группе на 53 % больше. Тем не менее, достоверных отличий от группы PTZ здесь не наблюдалось. Таким образом, развитие PTZ-киндинга приводит к нарушениям в двигательной и исследовательской активности крыс в открытом поле, выражающимся в отсутствии угасания интереса к нему.

Применение пробиотиков существенно не сказывается на этом негативном следствии развития модели, однако при потреблении лактобацилл всё же, в противоположность здоровым животным, несколько увеличивается локомоторная активность в последующих тестах.

Анализ гистоструктуры гиппокампа показал, что развитие модели пентилентетразолового киндинга сказывается только на нейрональной плотности в области CA1 дорсального гиппокампа (рисунок 3). У здоровых животных слой *stratum pyramidale* области CA1 гиппокампа был представлен компактными слоями (как правило 4–6) плотно расположенных нейронов. Нейроны имели пирамидальную форму со светлой цитоплазмой и крупным ядром, в котором хорошо визуализировалось ядрышко, реже два (рисунок 3, А).

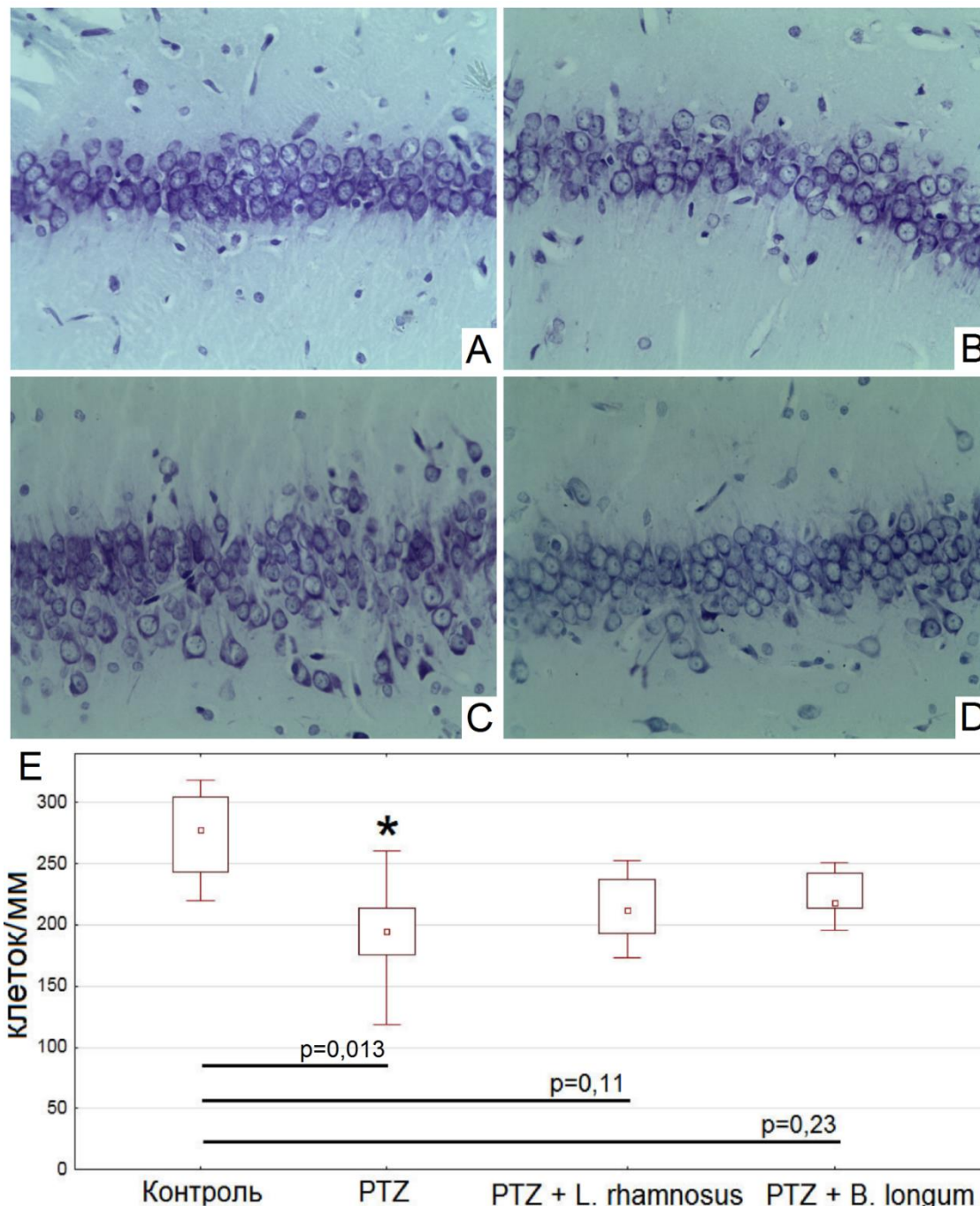


Рис. 3. Особенности гистоструктуры CA1 области гиппокампа крыс различных экспериментальных групп. А – контроль; В – PTZ; С – PTZ+*L. rhamnosus*; D – PTZ+*B. longum*. Окраска по Нисслю, увеличение x400. Е – Нейрональная плотность в CA1 области гиппокампа крыс

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в группе PTZ

При гистологическом исследовании в зоне CA1 пирамидного слоя гиппокампа крыс после моделирования эпилептогенеза (рисунок 3, В) часто выявлялось незначительное клеточное

опустошение, которое характеризовалось менее плотным, чем в контрольной группе, прилеганием нейронов пирамидного слоя друг к другу. Здесь также чаще встречались гиперхромные нейроны.

Морфометрический анализ подтвердил, что нейрональная плотность в зоне CA1 дорсального гиппокампа в условиях развития модели эпилептогенеза снижалась: в группе контроля показатель составил 278 (245;308) клеток на мм, тогда как в группе PTZ – 194 (179;218) клеток на мм. Несмотря на видимую тенденцию к снижению в обеих группах крыс, получавших при моделировании эпилептогенеза пробиотики, достоверных отличий от значений здоровых животных не отмечено.

Таким образом, можно утверждать, что развитие модели эпилептогенеза приводит к значимой нейродеструкции в области CA1 дорсальной части гиппокампа, при этом применение пробиотиков оказывает весьма умеренный, однако значимый нейропротекторный эффект, несколько снижая количество погибших нейронов.

Полученные результаты указывают на то, что применение пробиотиков может негативно сказываться на патогенезе эпилепсии, по крайней мере, определенных её форм. С одной стороны, для использованной в работе модели пентилентетразолового киндлинга в некоторых работах показано, что применение комплексных пробиотических препаратов или синбиотиков оказывает позитивный эффект, уменьшая интенсивность или частоту индуцированных судорог или подавляя негативные биохимические процессы, вызванные ими [13–16]. Однако в случае применения монопробиотиков часто выраженные эффекты отсутствуют [17]. Более того, в работе J.Y. Еог и соавт. применение монопробиотика *Lactobacillus fermentum* в условиях моделирования пентилентетразолового киндлинга приводило к увеличению количества судорог [18]. Среди наших результатов наибольшее внимание на себя обращают усиление судорожной активности при применении *B. longum*. Ранее нами было показано выраженное нейропротекторное и противовоспалительное действие данного пробиотика в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии [19]. В настоящей работе также был показан умеренный нейропротекторный эффект в модели киндлинга. Таким образом, по-видимому, основным эффектом пробиотика является его влияние на сохранность нейронов отделов височной доли в условиях повторяющихся судорог. При этом обнаруженное нами усиление киндлинга может быть вызвано, в частности, влиянием пробиотика на биохимические пути утилизации пентилентетразола. Кроме того, особенность модели киндлинга предполагает периодическое повторное введение конвульсанта до конца эксперимента, что может существенно влиять на пути реализации позитивных эффектов пробиотиков как во всем организме, так и в головном мозге. В любом случае, полученные нами результаты указывают на необходимость более тщательного подбора пробиотических микроорганизмов, исследования их эффектов на фоне применения стандартных методов лечения неврологических заболеваний в целом и эпилепсии в частности, а также на целесообразность использования нескольких моделей патологий для более полного понимания возможных эффектов пробиотиков и раскрытия механизмов таких эффектов.

Заключение. Таким образом, развитие модели пентилентетразолового киндлинга наряду с ростом показателей судорожной активности приводит к изменениям в поведении животных – сохранению активности в открытом поле со временем, а также к нейродеструкции в CA1 области дорсальной части гиппокампа. Применение пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* LR-32 несколько уменьшает частоту, но увеличивает интенсивности судорожной активности в модели, однако в целом слабо влияет на её развитие. Вместе с тем, применение в аналогичных условиях *Bifidobacterium longum* BL-05 приводит к интенсификации судорожной активности, уменьшению задержки перед первыми судорогами и увеличивает частоту полного развития модели. При этом и *L. rhamnosus*, и *B. longum* оказывают умеренный нейропротекторный эффект в CA1 области гиппокампа. Полученные результаты указывают на необходимость использования различных моделей эпилепсии для оценки эффектов пробиотиков в рамках развивающейся концепции «микробиота-кишечник-мозг».

Литература:

- [1] Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities // Cell Mol Life Sci. 2019. Vol. 76. P. 473–493.
- [2] Zubareva O., Melik-Kasumov T. The Gut–Brain Axis and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in the Regulation of Epileptogenesis // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2021. Vol. 57. P.743–760.
- [3] Xu Q. et al. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 746998.
- [4] Grabrucker S. et al. Microbiota from Alzheimer’s patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis // Brain. 2023. Vol. 146. P. 4916–4934.

- [5] Petrov V.A. et al. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease // Bull Exp Biol Med. 2017. Vol. 162. P.734–737.
- [6] Zhou C. et al. Changes and significance of gut microbiota in children with focal epilepsy before and after treatment // Front Cell Infect Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 965471.
- [7] Katayayan A., Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment // Neurol Clin. 2021. Vol. 39. P. 779–795.
- [8] Gómez-Eguílaz M., Ramón-Trapero J.L., Pérez-Martínez L., Blanco J.R. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study // Benef Microbes. 2018. Vol. 9. P.875–881.
- [9] Singh T., Mishra A., Goel R.K. PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: relevance and reliability // Metab Brain Dis. 2021. Vol. 36. P.1573–1590.
- [10] Samokhina E., Samokhin A. Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model // Int J Neurosci. 2018. Vol. 128. P. 1086–1096.
- [11] Lüttjohann A., Fabene P.F., van Luijcklaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats // Physiol Behav. 2009. Vol. 98. P. 579–586.
- [12] Melik-Kasumov T., Korneyeva M., Chuprina A., Zhabinskaya A., Rozhko A. Neuroprotective Effect of Palmitoylethanolamide in the Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2022. Vol. 58. P. 448–456.
- [13] Bagheri S., Heydari A., Alinaghipour A., Salami M. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling // Epilepsy Behav. 2019. Vol. 95. P. 43–50.
- [14] Aygun H., Akin A.T., Kızılaslan N., Sumbul O., Karabulut D. Electrophysiological, histopathological, and biochemical evaluation of the protective effect of probiotic supplementation against pentylenetetrazole-induced seizures in rats // Eur J Neurol. 2023. Vol. 30. P. 3540–3450.
- [15] Kilinc E., Ankarali S., Ayhan D., Ankarali H., Torun I.E., Cetinkaya A. Protective effects of long-term probiotic mixture supplementation against pentylenetetrazole-induced seizures, inflammation and oxidative stress in rats // J Nutr Biochem. 2021. Vol. 98. P. 108830.
- [16] Tahmasebi S., Oryan S., Mohajerani H.R., Akbari N., Palizvan M.R. Probiotics and Nigella sativa extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats // Epilepsy Behav. 2020. Vol. 104. P.106897.
- [17] Sabouri S., Kangi S., Najimi S., Rahimi H.-R. Effects of probiotics on pentylenetetrazol-induced convulsions in mice // Epilepsy Res. 2021. Vol. 176. P. 106723.
- [18] Eor J.Y., Son Y.J., Kim J.-Y., Kang H.-C., Youn S.E., Kim J.H., Kim S.H. Neuroprotective effect of both synbiotics and ketogenic diet in a pentylenetetrazol-induced acute seizure murine model // Epilepsy Res. 2021. Vol. 174. P. 106668.
- [19] Zubareva O.E., Dyomina A.V., Kovalenko A.A., Roginskaya A.I., Melik-Kasumov T.B., Korneyeva M.A., Chuprina A.V., Zhabinskaya A.A., Kolyhan S.A., Zakharova M.V., Gryaznova M.O., Zaitsev A.V. Beneficial Effects of Probiotic Bifidobacterium longum in a Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy in Rats // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24. P. 8451.

T.B. MELIK-KASUMOV, A.A. ZHABINSKAYA, A.V. CHUPRINA, V.V. SOLTANOV

EFFECTS OF PROBIOTIC BACTERIA BIFIDOBACTERIUM LONGUM AND LACTOBACILLUS RHAMNOSUS ON THE DEVELOPMENT OF PENTYLENETETRAZOLE MODEL OF EPILEPSY

State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus

Summary

A comparative study of the effects of long-term use of monoprobiotics *Bifidobacterium longum* BL-05 and *Lactobacillus rhamnosus* LR-32 during pentylenetetrazole kindling was carried out. It has been shown that the development of the pentylenetetrazole kindling model, along with the expected gradual increase in indicators of seizure activity, leads to characteristic changes in the behavior of animals – to the absence of extinction of activity in the open field test over time, as well as to neurodestruction in the CA1 region of the dorsal hippocampus. Use of *L. rhamnosus* slightly changes the balance of frequency and intensity of seizures in the model, but overall has a minor effect on its development. *B. longum*, on the contrary, intensify the increase in seizure activity in the model and lead to an increase in the number fully kindled animals. At the same time, both probiotics show a neuroprotective effect, expressed in the preservation of neuronal density in the CA1 region of the hippocampus. The results obtained indicate the ambiguity of the effects of probiotics on epileptogenesis and the need to use different models for a comprehensive assessment of the positive effects of the use of probiotics to correct the epileptogenesis.

Key words: probiotics, lactobacilli, bifidobacteria, epilepsy, pentylenetetrazol, hippocampus, open field.