

REFERENCES

1. Baraboi V.A., Orel V.E., Karnaukh I.M. Peroxidation and radiation. Kiev, Naukova Dumka, 1991. 264 p.
2. Baraboi V.A., Sutkovoy D.A. Oxidation-antioxidant homeostasis in normal and pathological conditions. Ed. Y.A. Zozulya. K., Chernobyl interinform. Kyiv, Naukova Dumka, 1997. Part 1. 203 p.
3. Burlakova E.B., Kramakov S.A., Khrapova N.G. Role of tocopherol in lipid peroxidation biomembranes. Biol. membrane. Moscow, Nauka, 1998; 2: 137-167.
4. Gaidai V.R. Comparison of clinical acute pneumonia processes of lipid peroxidation in young children against the background of malnutrition and rickets. *Pediatrics, Obstetrics, Gynecology* 1994; 3: 32-33.
5. Gychka S.G., Bryuzgina T.S., Vretik G.M., Reva S.N. Gas chromatographic method for determination of blood lipid parameters in patients with ischemic heart disease. *Ukrainian Journal of Cardiology* 1998; 7/8: 50-52.
6. Dubinina E.E. Some features of functioning of enzymatic antioxidant protection human blood plasma. *Biochemistry* 1993; 58 (2): 268-273.
7. Bazylchik S.V., Drozd V.M., Reiners Kh., Gavrilin Yu. Intellectual development of children exposed in utero and in the age before 1.5 years as a result of the Chernobyl accident. *International Journal of Radiation Medicine* 2001; 1/2: 157-158.
8. Prakhin E.I., Prokhorenkov V.I., Tereshchenko S.Yu. The role of structural and functional state of plasma membranes in the pathology of various nosological forms of atopic diseases in children. *Pediatrics* 1997; 32: 14-19.
9. Afonina G.B., Kolyadenko V.G., Varus V.I. et al. Radiosensitivity and lymphocyte membrane. Kyiv, 2001. 203 p.
10. Rodionova V.V. Functional state of the respiratory lung in experimental bronchopulmonary pathology. *Medical Perspectives* 2000; 3: 3-6.
11. Shestakova O.M. Effect of selenium-L-methionine on lipid peroxidation under the influence of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Medicine* 2001; 1/2: 319-320.
12. Murrau M., Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge. *Bulletin World Health Organizat.* 2002; 8: 477-482.

Надійшла 24.06.2014

УДК 612.825.1

О. В. Денисенко

МОДУЛЯЦІЯ ПІКРОТОКСИН-СПРИЧИНЕНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПІД ВПЛИВОМ ГАМК-ПОХІДНИХ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.825.1

О. В. Денисенко

МОДУЛЯЦИЯ ПИКРОТОКСИН-ВЫЗВАННОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАМК-ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИКАМИЛОНА И ПИКАМИЛОНА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Исследовали влияние предварительного введения изоипикамилон (ИП) и пикамилон (П) при формировании пикротоксин-вызванной судорожной активности на поведенческие проявления у мышей и поведенческие и электроэнцефалографические параметры у крыс.

Выявили увеличение латентного периода и уменьшение интенсивности судорог при введении ИП и П в дозах от 10 до 100 мг/кг. При увеличении дозы до 50–100 мг/кг ИП оказывал более значительное противосудорожное действие. Показали, что введение крысам этих двух препаратов уже в дозе 20 мг/кг предотвращает генерацию генерализованных иктальных разрядов с развитием тяжелых клонико-тонических судорог. Введение ИП в дозе 50 мг/кг у крыс приводило к более эффективному уменьшению интенсивности судорог на фоне значительного снижения частоты и длительности генерализованных эпилептиформных разрядов по сравнению с П.

Ключевые слова: генерализованная эпилептиформная активность, судороги, изоипикамилон, пикамилон.

UDC 612.825.1

O. V. Denysenko

PICROTOXIN-INDUCED GENERALIZED CONVULSIVE ACTIVITY MODULATION UNDER THE INFLUENCE OF GABA-DERIVATIVES ISOPICAMILON AND PICAMILON

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The investigation of neurotropic drugs — GABA-derivatives effects seems to be interesting especially taking into consideration that GABA participates in CNS functional activity regulation as well as in the cerebral circulation. Additionally it was shown its ability to penetrate through the blood-brain barrier. Both 'picamilon' (P) and 'isopicamilon' (IP) compounds were synthesized on the background of GABA.

The aim of the work — the investigation of both P and IP influences on mice's and rat's behavioural and EEG effects under conditions of picrotoxin-induced generalized convulsive syndrome.



Materials and methods. Trials were performed in conditions of acute and chronic experiment using picrotoxin as traditional convulsive compound that decreases the GABA-induced inhibition. The experimental trials were performed via two series. The 1st devoted to mice's behavioural convulsive response reactions investigation after P and IP administration in the range 10–100 mg/kg. The 2nd part of the trial was devoted to rats picrotoxin-induced convulsive activity EEG registration after P and IP preliminary administration in the same dosages.

Results. It was shown that IP and P in doses 20–100 mg/kg increase the latency and diminish the intensity of seizures in mice. IP has more expressed anticonvulsant effect that has dose-dependent character.

Both pharmacons preliminary injections in a dose 20 mg/kg resulted in the prevention of generalized ictal discharges generation with subsequent severe clonic-tonic seizures development in rats. IP in a dose 50 mg/kg was more effective in this set of trials revealing the considerable decreasing of frequency and duration of rat's generalized epileptiform discharges in comparison with P.

Conclusion. The results obtained showed that both P and IP effectively suppressed generalized picrotoxin-induced epileptiform activity in the different strains of the animals. The anticonvulsive effect of the these drugs has dose-dependent character and characterized by seizure latency increasing, seizure intensity decreasing and EEG ictal parameters suppressing comparing with the same indexes of convulsive activity in the control series of the investigation. One could suppose two possible launches in the P and IP mechanisms of anticonvulsive efficacy: the neurotransmitter and metabolic ones that shows the principal mechanism of these drugs control over the seizure activity development and further propagation over the whole brain.

The conclusion was made about P and IP perspectives to be included into the experimental schemes of generalized epileptiform activity complex pathogenetical suppression.

Key words: generalized epileptiform activity, seizures, isopicalon, picamilon.

Вступ

Останніми роками розширились уявлення про нейропатологічні механізми виникнення й розповсюдження надмірного збудження нейрональних систем мозку, що є основою його епілептизації [3; 12; 14; 18–20]. Значну увагу в механізмах генерації надмірної гіперсинхронної височастотної нейрональної активності, при порушенні балансу збудження і гальмування, приділяють змінам у функціонуванні гальмівних систем, зокрема ГАМК-ергічної [5; 10; 17]. Досить довго вважалося, що така активність розвивається за умов стійкого дефіциту ГАМК-ергічного гальмування [14]. Але результати деяких досліджень показали, що формування епілептиформної активності (ЕпА) може відбуватися без пригнічення і навіть при зростанні активності гальмівних систем [11; 16]. Не до кінця зрозумілими є механізми розвитку ЕпА при використанні γ -гідроксимаслянокислотної моделі [16] при повторному введенні в кору мозку ГАМК [11].

Важливим є вивчення механізмів дії нейротропних препаратів, утворених на основі ГАМК [4]. Зважаючи на те, що

нікотинова кислота відіграє суттєву роль у регуляції активності ЦНС і мозкового кровообігу та може проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, була синтезована натрієва сіль N-нікотиноїлу ГАМК, яка отримала назву «Пікамілон» [9]. Дослідження ефектів пікамілону (П) виявило його здатність значно нагромаджуватися у головному мозку, порівняно з ГАМК, при цьому не відбувається розпаду цієї сполуки на нікотинову кислоту та ГАМК [2; 9]. Пікамілону властиві цереброваскулярний, ноотропний і транквілізуючий ефекти [6; 7]. Але пошук нових препаратів, у тому числі й серед низки утворених аналогів П, здатних пригнічувати та зупиняти розповсюдження ЕпА, спричинюючи нейропротекторний ефект, не припиняється.

Мета роботи — порівняльний аналіз протисудомної дії П й ізопікамілону (ІП) за умов генералізованої ЕпА, індукованої введенням пікротоксину (ПКТ).

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні досліді виконані за умов гострого та хронічного експерименту двома блоками, відповідно до вимог вітчизняних і міжнародних рекомендацій щодо викорис-

тання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях, а також комісії з біоетики ОНМедУ. Утримання експериментальних тварин до проведення дослідів, а також під час дослідів відповідало зауваженням, викладеним у [8].

Завданням 1-ї частини дослідів було визначення впливу мінімальних ефективних доз П та ІП на розвиток гострої генералізованої ПКТ-спричиненої судомної активності, які були виконані на 90 нелінійних білих мишах-самцях масою 22–32 г [1]. У 2-й частині дослідів, які проводили на 35 самцях білих нелінійних щурів масою 180–250 г, вивчали вплив обох препаратів на енцефалографічні (ЕЕГ) і поведінкові кореляти ПКТ-спричиненої ЕпА.

Експериментальні тварини в 1-й серії дослідів, відповідно до завдань роботи, були розділені на 9 груп. Генералізовані судоми викликали внутрішньоочеревинним (в/очер) введенням ПКТ ("Sigma-Aldrich", CAS No 124-87-8, США) дозою 2,0 мг/кг, конвульсивний ефект якого пов'язаний з порушенням ГАМК-ергічного гальмування [13]. Введення П та ІП (натрієва сіль N-нікотиноїл-ГАМК; «Консорциум-ПИК», Росія) здійснювали в/очер до-



зами 10, 20, 50 і 100 мг/кг за 1 год до ін'єкції ПКТ. Кон'югати ГАМК і конвульсант розчиняли у 0,9 % фізіологічному розчині NaCl. Тваринам контрольної групи вводили аналогічні об'єми 0,9 % фізіологічного розчину NaCl. Судомні реакції тварин оцінювали візуально протягом 60 хв за спеціальною шкалою [10]. Визначали також латентний період перших судомних проявів та їх інтенсивність.

У 2-й серії дослідів реєстрували ПКТ-спричинену електричну активність мозку тварин на тлі введення похідних ГАМК крізь ніхромові монополярні електроди в лаковій ізоляції (діаметр — 0,10–0,15 мм; міжелектродна відстань — 0,20–0,30 мм), які завчасно імплантували щурам у лобну кору великих півкуль, вентральний гіпокамп і медіодорсальний таламус із використанням стереотаксичної методики [15].

Реєстрацію електричної активності, вочер введення похідних ГАМК і ПКТ, дослідження поведінкових реакцій здійснювали не раніше 7 діб після підготовчих операцій. Тим часом ЕЕГ-реєстрацію проводили за умов вільної поведінки щурів протягом 1,5 год до і 2 год після введення ПКТ за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («Нейро-БиоЛаб», Росія), підключеного до аналого-цифрового перетворювача (L-154, «Л-КАРД», Росія). Запис й аналіз ЕЕГ-активності здійснювали в оболонці програми багатоканального осцилографа «PowerGraph» («National Instrument», США).

Препарати П та ІП вводили дозами 20 мг/кг (n=14) та 50 мг/кг (n=14) за 1 год до застосування ПКТ (2 мг/кг). Тваринам контрольної групи (n=7) вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Визначали поведінкові зміни з реєстрацією інтенсивності судомних проявів, візуально оцінюючи їх за загальноприйнятою шкалою. Аналізували частотно-амплітудні

характеристики спайк-хвильових комплексів (СХК), окремих спайкових розрядів, генерація яких не супроводжувалася судомними проявами, а також генералізованих розрядів, зареєстрованих під час розвитку поведінкових клонічних і клоніко-тонічних судом. Дослідження частоти епілептиформних розрядів проводили з підрахунком цього параметра протягом 3-хвилинних періодів і визначенням середнього значення за 1 хв.

Крім того, підраховували індекс часу 3-хвилинних ЕЕГ-відривків, витрачених на генерацію судомних розрядів, який визначали співвідношенням загальної суми тривалості всіх генералізованих спайк-хвильових розрядів з розвитком судомних проявів протягом 3-хвилинного терміну реєстрації.

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного методу ANOVA, який у разі вірогідності супроводжувався критерієм Newman–Keuls. Розбіжності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Завданням першої частини дослідів було визначення міні-

мальних ефективних протисудомних доз ІП та П, які вводили дозами від 10 до 100 мг/кг. Застосування вітамінних сполук для модуляції генералізованої судомної активності дозою 10 мг/кг супроводжувалося збільшенням латентного періоду перших судом ($p < 0,05$), їх інтенсивність не змінювалася (табл. 1). Збільшення дози препаратів до 50 мг/кг спричинювало суттєві зміни досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). Введення обох препаратів дозою 100 мг/кг призводило до зростання латентного періоду перших судом у 3 і 3,5 рази відповідно ($p < 0,01$; див. табл. 1).

Інтенсивність судом зменшувалася при застосуванні П (на 44,4 %) та ІП (на 33,4 %) дозою 20 мг/кг ($p < 0,01$). Збільшення доз препаратів приводило до подальшого зменшення інтенсивності судомних проявів (див. табл. 1).

Результати цієї частини дослідів показують, що застосування П та ІП дозами 10–100 мг/кг сприяє зниженню вираженості судомних реакцій. При цьому збільшення латентного періоду та зниження тяжкості су-

Таблиця 1

Вплив пікамілону й ізопікамілону на генералізовану пікротоксин-спричинену судомну активність у мишей, n=10

Група тварин	Доза препарату, мг/кг	Латентний період перших судом, хв	Середня інтенсивність судом, бали
NaCl + пікротоксин	-/2	1,21±0,82	4,50±0,58
Пікамілон + пікротоксин	10/2	2,61±0,57*	3,85±0,50
	20/2	2,70±1,24	2,50±0,58##
	50/2	3,04±0,72*	2,60±0,55##
	100/2	3,70±0,30**	2,20±0,42###
Ізопікамілон + пікротоксин	10/2	3,36±0,11**	4,25±0,50
	20/2	3,80±1,21*	3,0±0,0##
	50/2	3,72±0,58**	2,33±0,58##
	100/2	4,20±0,82**	2,0±0,0###

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — вірогідні розбіжності латентного періоду перших судом порівняно з такими показниками у мишей контрольної групи (метод ANOVA); # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності середньої інтенсивності судом порівняно з такими показниками у мишей контрольної групи (метод ANOVA).

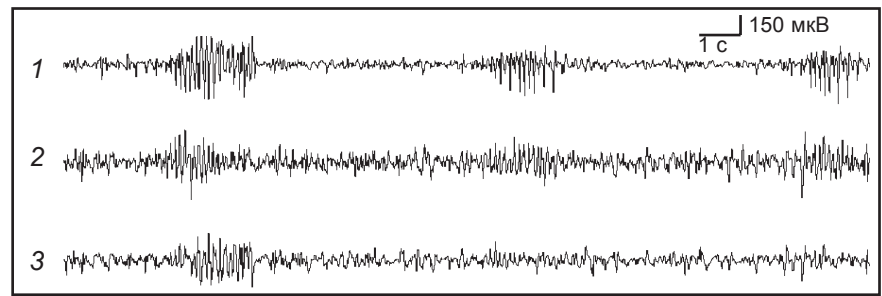


дом залежали від дози кон'югатів ГАМК. При збільшенні дози до 50–100 мг/кг ІП виявив більш значні протисудомні властивості, ніж П.

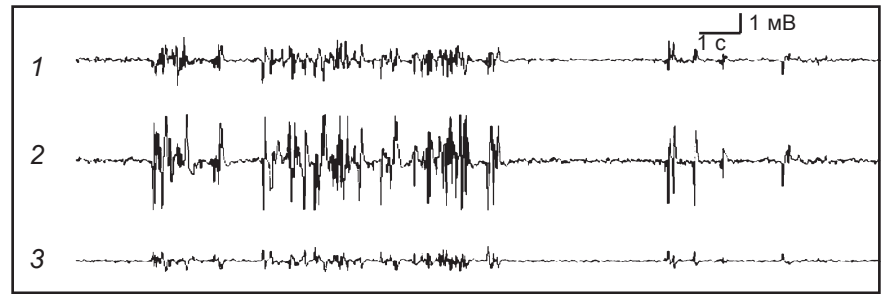
У другій частині дослідів вивчали вплив кон'югатів ГАМК на динаміку ЕЕГ-реєстрації кори та підкіркових утворень мозку, а також поведінку щурів за умов ПКТ-спричиненої генералізованої активності. Послідовність подій на ЕЕГ при введенні конвульсанта дозою 2 мг/кг була такою: через $(2,11 \pm 0,24)$ хв на ЕЕГ кори і таламуса реєстрували синхронні СХК з частотою 8–10 за 1 с. Їх амплітуда не перевищувала 500 мкВ $((390 \pm 70)$ і (320 ± 50) мкВ відповідно). На ЕЕГ гіпокампа розвиток виражених СХК з амплітудою (230 ± 30) мкВ фіксували в середньому через $(2,38 \pm 0,49)$ хв (рис. 1, а). Протягом наступних 5–7 хв частота виникнення цих комплексів досягала 9–11 за 1 хв і в середньому становила $8,43 \pm 1,99$.

Розвиток епілептиформних розрядів з амплітудою в корі та таламусі до 500–700 мкВ супроводжувався завмираннями щурів, міофасціальними здриганнями, жуванням, тремором нижньої щелепи. Надалі реєстрували розвиток клонічних скорочень м'язів голови і тулуба. Тим же часом на ЕЕГ кори, таламуса і гіпокампа реєстрували генералізовані швидкі та повільні хвилі, які склались у ритмічний рисунок груп пікхвиль з періодами низькоамплітудної активності (див. рис. 1, б). Частота генерації цих групових розрядів, які супроводжувалися міоклонусами, збільшувалася протягом 25–30 хв і сягала $(3,95 \pm 1,04)$ розряду за 1 хв (рис. 2).

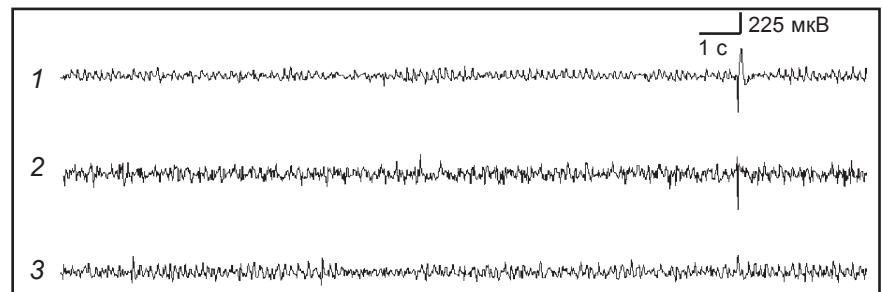
Одночасно зі збільшенням частоти зростала тривалість розрядів та їх амплітуда. Індекс тривалості на 40–45-й хвилині досягав $0,35 \pm 0,08$ (рис. 3). У 2 тварин із 7 у цій групі розвивалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади, у 3 щурів судоми про-



а



б



в

Рис. 1. Генералізована пікротоксин-спричинена активність мозку щурів: а — епілептиформна спайк-хвильова активність на 10-й хвилині після введення конвульсанта (150 мкВ, 1 с); б — епілептиформна активність, яка супроводжувалася розвитком клонічних судом, на 25-й хвилині після введення конвульсанта (1 мВ, 1 с); в — епілептиформна активність через 1,5 год після введення конвульсанта (225 мкВ, 1 с); 1 — лобна кора; 2 — медіодорсальний таламус; 3 — вентральний гіпокамп

являлися у вигляді клонічних скорочень тулуба і кінцівок, а в 1 — спостерігали лише клонуси м'язів голови. Середня тяжкість судом у цій групі становила $(3,14 \pm 0,69)$ бала. На ЕЕГ за таких умов більше 1,5 год зберігались особливості пароксизмальної повільнохвильової активності (див. рис. 1, в).

При завчасному введенні похідних нікотинової кислоти та ГАМК дозою 20 мг/кг протягом перших 20 хв показники спайк-хвильової генералізованої активності не відрізнялися від таких у контрольних тварин (див. рис. 2, 3). При збільшен-

ні дози ІП та П до 50 мг/кг перші синхронні СХК з'являлися пізніше, ніж у контрольних щурів і тварин, яким вводили препарати дозою 20 мг/кг (через $(3,58 \pm 0,54)$ та $(3,11 \pm 0,77)$ хв відповідно). На 10-й хвилині частота виникнення генералізованих СХК за 1 хв дорівнювала $4,01 \pm 1,05$ після введення П та $2,16 \pm 0,81$ — після ІП. У групах тварин із введенням ІП та П дозою 50 мг/кг генерацію генералізованих епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом, у перші 15 хв відзначали лише у 40–50 % щурів.



Частота генералізованих судомних розрядів, кількість/хв

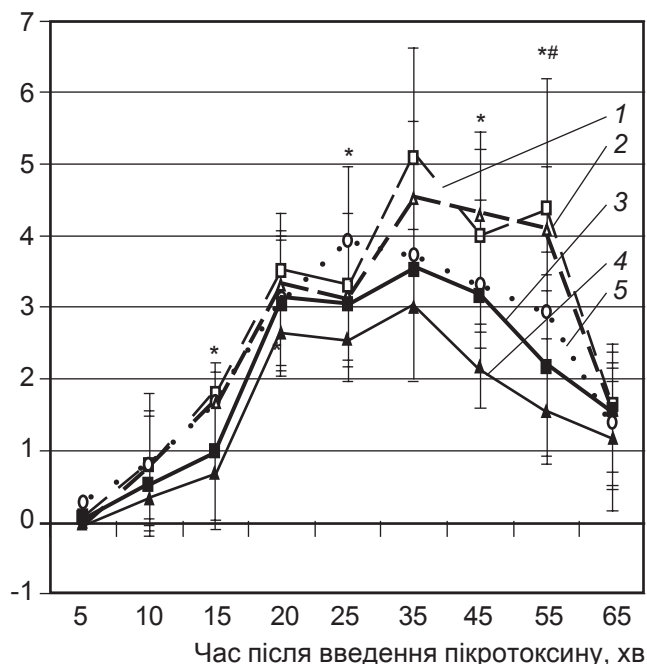


Рис. 2. Вплив ізопікамилону та пікамилону дозами 20 і 50 мг/кг на частоту генерації генералізованих пікротоксин-спричинених епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: * — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамилону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; # — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамилону дозою 20 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин (метод ANOVA). На рис. 2, 3: 1 — пікамилон (20 мг/кг) + пікротоксин; 2 — ізопікамилон (20 мг/кг) + пікротоксин; 3 — пікамилон (50 мг/кг) + пікротоксин; 4 — ізопікамилон (50 мг/кг) + пікротоксин; 5 — пікротоксин

Індекс тривалості генерації судомних розрядів, ум. од.

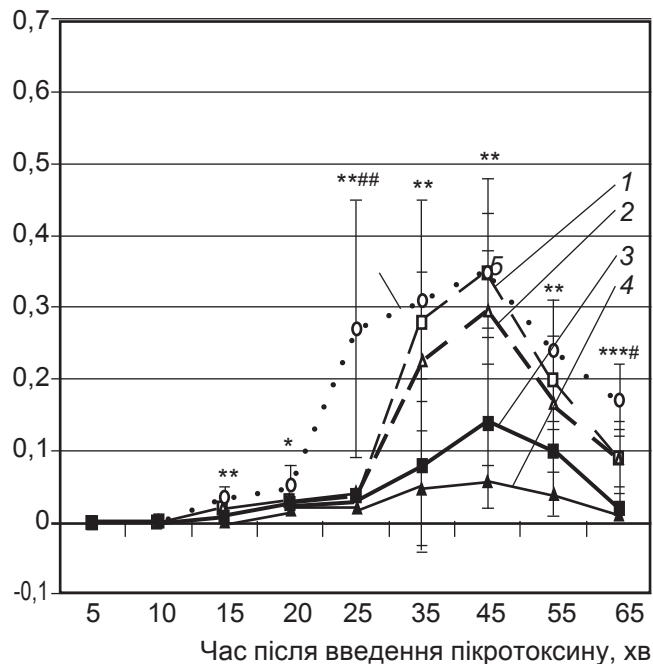


Рис. 3. Вплив ізопікамилону та пікамилону дозами 20 і 50 мг/кг на тривалість генералізованих пікротоксин-спричинених епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамилону й ізопікамилону дозами 50 мг/кг порівняно з такими показниками у контрольних тварин; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамилону та ізопікамилону дозою 20 мг/кг порівняно з таким показником у контрольних тварин (метод ANOVA)

У всіх тварин із попереднім введенням кон'югатів ГАМК пік зростання частоти розрядів реєстрували через 35–40 хв після введення ПКТ (див. рис. 2). У разі введення П та ІП дозою 20 мг/кг протягом 15–20 хв збільшення цього показника перевищувало частоту розрядів у контрольних тварин, але це перевищення не було достовірним. Навпаки, у групі з ІП (50 мг/кг) уже після 40-ї хвилини частота розрядів була нижчою, ніж у контролі ($p < 0,05$; див. рис. 2).

Динаміка тривалості розрядів із судомними проявами в дослідних групах була однотиповою, але зростання цього показника залежало від препарату, що вводили, та від його дози (див. рис. 3). У щурів із

введенням П та ІП збільшення даного показника зареєстрували на 5–10-й хвилині, пізніше, ніж у контролі. Хоч тривалість розрядів після 30–35 хв у контрольних щурів і у тварин із введенням дослідних сполук дозою 20 мг/кг не розрізнялася, в останніх не відзначали розвиток клоніко-тонічних судом.

Середня тяжкість судом у тварин із введенням П та ІП (20 мг/кг) становила $(2,86 \pm 0,38)$ і $(3,0 \pm 0,0)$ бала відповідно. При введенні ІП дозою 50 мг/кг зростання тривалості розрядів було меншим удвічі, ніж при введенні П у цій дозі, та в 5–6 разів меншим, ніж при введенні препаратів дозою 20 мг/кг (див. рис. 3). У більшості тва-

рин з попереднім введенням П та ІП (50 мг/кг) реєстрували лише міофасціальні здригання та клонуси м'язів голови (при введенні ІП — у 100 %, а при введенні П — у 85,7 % щурів). Лише в однієї тварини після введення П судомі характеризувалися розвитком клонічних скорочень тулуба і кінцівок. Середня тяжкість судом при введенні П та ІП становила $2,14 \pm 0,69$ та $1,86 \pm 0,38$ відповідно.

Таким чином, судомні прояви у щурів із системним застосуванням П та ІП в умовах генералізованої ПКТ-спричиненої ЕпА були менш вираженими і тяжчими порівняно з аналогічними проявами у тварин контрольної групи. Частота та тривалість епілептиформ-



них розрядів знижувалися лише при застосуванні кон'югатів ГАМК дозою 50 мг/кг. Але при використанні меншої дози досліджуваних сполук (20 мг/кг), коли не відзначали суттєвих змін параметрів епілептиформних розрядів у вигляді клонусів, у жодному випадку не відбувався розвиток тривалих іктальних розрядів з важкими клоніко-тонічними судомами. Максимальне зменшення інтенсивності судом на тлі значного зниження частоти та тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували при введенні ІП дозою 50 мг/кг.

У механізмі дії П та його похідних можна виділити дві основні ланки — нейромедіаторну і метаболічну [2; 6]. Нейромедіаторний механізм включає в себе вплив, насамперед, на ГАМК-ергічну систему. Крім того, П пригнічує активність моноаміноксидази й ацетилхолінестерази, активує процеси аеробного й анаеробного окиснення, збільшує енергетичний статус клітин головного мозку, активує антиоксидантну систему. Пікамілон використовують як церебропротектор при низці патологічних і пограничних станів [7].

Отримані дані логічно вписуються в клінічні спостереження за застосуванням П. Показано нейрофізіологічні особливості нейропротекторної дії П та ІП дозами 20–50 мг/кг із запобіганням розвитку ЕпА [7]. Застосування ІП з метою нейропротекторної протисудомної дії виявилось більш ефективним. Хоча лікарі-неврологи і епілептологи обережно призначають П, дія якого має стимулювальний вплив на метаболізм нейронів головного мозку, результати наших дослідів указують на можливість використання П та, особливо, ІП при деяких формах судомного синдрому чи, наприклад, протягом інтеріктального періоду (вільного від поведінкових судомних проявів) для запобіган-

ня подальшому розвитку і розповсюдженню надмірної електричної активності.

Висновки

1. При провокації гострої генералізованої активності введенням ПКТ обидва кон'югати ГАМК — П та ІП — спричинюють протисудомну активність, яка є найбільш вираженою при введенні препаратів дозою 50 мг/кг і вище та проявляється пригніченням частоти і тривалості ЕЕГ-активності та редукцією поведінкових проявів судомного синдрому.

2. У порівняльному аспекті протисудомна ефективність ІП перевищувала відповідну при введенні П дозою обох сполук по 50 мг/кг.

3. Обидві сполуки при застосуванні меншою дозою (20 мг/кг) пригнічували розвиток тривалих іктальних потенціалів і генералізованих клоніко-тонічних нападів.

4. Отримані дані висвітлюють експериментальні докази доцільності клінічного застосування похідних ГАМК — П та ІП як складові компоненти комплексного фармакологічного лікування хворих із судомним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств / С. В. Аничков. — Л. : Медицина, 1974. — 295 с.
2. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Экспериментальная клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, № 4. — С. 44–58.
3. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. — Одесса : Нептун-Технология, 2006. — 184 с.
4. Копелевич В. М. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты / В. М. Копелевич, В. И. Гунар // Химико-фармацевтический журнал. — 1999. — Т. 33, № 4. — С. 6–16.
5. Крыжановский Г. Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы / Г. Н. Крыжа-

новский // Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 19–192.

6. Мирзоян Р. С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Р. С. Мирзоян // Экспериментальная клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 53–56.

7. Пикамилон — метаболитический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике : сб. научн. работ. — М. : Акрихин, 2002. — 48 с.

8. Письмо комиссии по проблеме этики отношения к животным // Успехи физиологических наук. — 1993. — Т. 24, № 4. — С. 108.

9. Синтез, психотропные и гипотензивные свойства новых производных пикамилона / В. М. Копелевич, Л. Н. Буланова, И. А. Григорьев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1997. — № 10. — С. 30–33.

10. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса : Астропринт, 1999. — 191 с.

11. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia / T. L. Babb, Z. Ying, N. Mikuni [et al.] // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41, Suppl. 6. — P. 76–81.

12. Frances E. J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience / E. J. Frances // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52, Suppl. 1. — P. 1–6.

13. Goodkin H. Status Epilepticus / H. Goodkin, J. Jr. Riviere // Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice / ed. E. Wyllie. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P. 469–485.

14. McIntyre D. C. Kindling: some old and some new / D. C. McIntyre, M. O. Poulter, K. Gilby // Epilepsy Res. — 2002. — Vol. 50, N 1/2. — P. 79–92.

15. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates / eds. L. Kruger, S. Saporta, W. Larry. — Cambridge University Press, 1995. — 299 p.

16. Snead O. C. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models / O. C. Snead // Epilepsia. — 1988. — Vol. 29, N 4. — P. 361–364.



17. Shandra A. A. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // *Kindling 6* / eds. M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 49–59.

18. Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy* / ed. Feng Ru Tang. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

19. Sutula T. P. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development / T. P. Sutula // *Epilepsy Res.* – 2004. – Vol. 60. – P. 161–171.

20. Sutula T. P. Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchronization / T. P. Sutula // *Kindling 6* / eds. M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 147–159.

REFERENCES

1. Anichkov S.V. Selective action of mediator means. L., *Meditsina*, 1974. 295 p.

2. Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropic and neuroprotective means. *Experimentalnaya Clinicheskaya Farmakologia* 2007; 70 (4): 44-58.

3. Godlevskiy L.S., Kobolev E.V., Smirnov I.V. Brain stimulation: mechanisms of seizure activity prevention. Odesa, Neptun-Tekhnologia, 2006. 184 p.

4. Kopelevich V.M., Gunar V.I. Some approaches to directed search for drugs based in nicotinic acid. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 1999; 33 (4): 6-16.

5. Kryzhanovskiy G.N. Fundamental mechanisms and general rules of disregular pathology of the nervous system. Kryzhanovskiy G.N., Guseva E.I. (eds.) Moscow, OOO "Meditsinsk. informatsion. agentstvo". 2009, p. 19-192.

6. Mirzoyan R.S. Neuroprotective and cerebrovascular effects of GAMA-mymetics. *Experimentalnaya Clinicheskaya Farmakologia* 2003; 66 (2): 53-56.

7. Picamilon — metabolic cerebrovasculat and nootrope. Application in the medical practice. Collection of studies. Moscow, Akrikhin, 2002. 48 p.

8. Letter to the comission on the problem of ethic attitude to animals. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 1993; 24 (4): 108.

9. Kopelevich V.M., Bulanova L.N., Grigoriev I.A. et al. Synthesis, psychotrope and hypotensive properties of new picamilon derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 1997; 10: 30-33.

10. Shandra A.A., Godlevskiy L.S., Brusentsov A.I. Kindling and epileptic activity. Odesa, Astroprint, 1999. 191 p.

11. Babb T.L., Ying Z., Mikuni N. et al. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41, Suppl. 6: 76-81.

12. Frances E.J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia* 2011; 52, Suppl. 1: 1-6.

13. Goodkin H., Rivello J.Jr. Status Epilepticus. Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. Ed. by Wyllie E. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 469-485.

14. McIntyre D.C., Poulter M.O., Gilby K. Kindling: some old and some new. *Epilepsy Res* 2002; 50 (1/2): 79-92.

15. Kruger L., Saporta S., Larry W. (eds.) Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. Cambridge University Press, 1995. 299 p.

16. Snead O.C. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia* 1988; 29 (4): 361-364.

17. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy. Kindling 6. M.E. Corcoran, S.L. Moshe (eds.). N. Y., Springer, 2005, p. 49-59.

18. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Feng Ru Tang (ed.). Singapore, Research Signpost, 2009: 99-120.

19. Sutula T.P. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Res* 2004; 60: 161-171.

20. Sutula T.P. Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchronization. Kindling 6. M.E. Corcoran, S.L. Moshe (eds.). N. Y., Springer, 2005, p. 147-159.

Надійшла 25.06.2014

