

Л. Г. Гончар-Чердакли

Доминантное лево-правополушарное действие антиконвульсантов в условиях распространяющейся калиевой депрессии полушарий головного мозга белых мышей

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: эпилепсия, антиконвульсанты, межполушарная асимметрия

Эпилепсия – это хроническое заболевание нервной системы, одно из наиболее распространенных в мировой популяции, которым страдает около 50 млн человек, или 0,5–1,0 % населения мира. При этом не менее одного припадка в течение жизни переносят 5 % населения, а у 20–30 % пациентов данный диагноз является пожизненным. Актуальность изучения эпилепсии обусловлена высоким уровнем заболеваемости, медико-социальной значимостью этого заболевания [1, 2].

В основе функциональной межполушарной асимметрии лежит морфологическая и нейрохимическая асимметрия головного мозга [3–7]. Наряду с этим, различные звенья нейрохимических механизмов синаптической передачи являются мишенью действия нейропсихофармакологических средств [8]. Это дает основание для предположения о возможном преимущественном действии нейротропных препаратов на левое или правое полушарие мозга [9, 10]. Такая постановка вопроса интересна не только с теоретической точки зрения, но имеет практический смысл, так как если патологический очаг локализуется в одном полушарии, а нейротропный препарат доминантно действует на другое полушарие, вряд ли можно ожидать терапевтического успеха. Это, в первую очередь, касается противосудорожных средств в связи с тем, что очаг эпилептогенной активности преимущественно локализуется в одном из полушарий мозга. *Цель иссле-*

дования – установить наличие возможного лево-правополушарного действия антиконвульсантов. Для исследования были выбраны классические противосудорожные средства (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроат натрия) и препараты второй линии (топирамат и ламотриджин).

Материалы и методы. В эксперименте использовались белые нелинейные мыши обоих полов массой 18–24 г, полученные из ЧП «Биомодельсервис» (г. Киев). Все экспериментальные процедуры и оперативные вмешательства осуществлялись в соответствии с «Положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях» и «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей».

Временную инактивацию одного из полушарий проводили с помощью метода распространяющейся калиевой депрессии (по Леао) [11].

Для этого за двое суток до начала опытов в кости черепа над соответствующим полушарием высверливали отверстие диаметром около 1 мм. За 30 мин до опыта через это отверстие на кору мозга апплицировали кусочек фильтровальной бумаги, смоченный 25 % раствором калия хлорида. Через 30 мин внутрибрюшинно вводили исследуемый препарат, а еще через 30 мин на коразоловой модели судорог определяли противосудорожную активность препарата при условии «отключения» правого или левого полушария головного мозга.

Животным опытных групп внутрибрюшинно вводили антиконвульсанты в эффективных экспериментальных противосудорожных дозах: фенобарби-

тал – 20 мг/кг, карбамазепин – 150 мг/кг, ламотриджин – 30 мг/кг, топирамат – 300 мг/кг, вальпроат натрия – 155 мг/кг в виде водной суспензии с Твином-80. Животных контрольной группы оперировали в аналогических условиях и с тем же интервалом вводили хемоконвульсант коразол.

С целью моделирования судорожного приступа использовали субстанцию коразола, которую вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 110 мг/кг, предварительно растворив в 0,9 % изотоническом растворе [12].

Интенсивность судорожного припадка оценивали по 5-бальной шкале:

- 0 – отсутствие судорожной реакции;
- 1 – отдельные подергивания, дрожание головы, кататония;
- 2 – клонические судороги передних конечностей, поза кенгуру;
- 3 – выраженные тонико-клонические судороги, падение животного на бок, наличие фазы тонической экстензии задних конечностей;
- 4 – повторные клонико-тонические судороги, гибель животного.

Учитывали также процент животных, которые погибли (показатель летальности). Проявлением противосудорожной активности считали защитный эффект исследуемого вещества – отсутствие у животных клонических или тонических судорог, снижение показателя летальности.

Полученные результаты судорожной активности представлены в виде среднearифметического (M) и стандартной ошибки (m), с учетом количественной выборки (n). Достоверность различий средних значений оценивали, используя t -критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $P \leq 0,05$. Резуль-

таты летальности оценивали с помощью критерия Фишера (ϕ). Все расчеты проводились с использованием программы Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. В первой серии опытов определяли влияние калиевой депрессии левого и правого полушарий мозга на судорожное действие коразола. Эти опыты показали, что калиевая депрессия как левого, так и правого полушария не снижает выраженность клонико-тонических судорог и не предотвращает летальность (табл. 1).

Карбамазепин оказывает выраженное противосудорожное действие у животных без функционального выключения полушарий мозга (без калиевой депрессии). При функциональном торможении левого полушария карбамазепин продолжает оказывать антиконвульсантное влияние. В тоже время выключение правого полушария в значительной мере снижает антикоразоловый эффект препарата (табл. 2). Эти данные дают основание для заключения о том, что противосудорожная активность карбамазепина связана с его доминантным действием на правое полушарие.

Аналогичная картина наблюдается в отношении топирамата, противосудорожная активность которого сохраняется при выключении левого полушария и достоверно снижается при калиевой депрессии правого полушария (табл. 3).

Вальпроат натрия оказывает более слабое, чем карбамазепин и топирамат, антикоразоловое действие, которое еще в большей мере снижается при выключении левого полушария и сохраняется на уровне животных с калиевой депрессией правого полушария (табл. 4). Следовательно, противосудорожное действие вальпроата натрия, связано с его

Таблица 1

Влияние калиевой депрессии левого и правого полушарий головного мозга на судорожную активность и токсическое действие коразола ($M \pm m, n$)

Условие опыта	n	Судорожная активность, балл	Летальность, %
Коразол, 110 мг/кг (контроль)	10	4,0 ± 0,0	100
Калиевая депрессия левого полушария + коразол 110 мг/кг	10	3,7 ± 0,2	100
Калиевая депрессия правого полушария + коразол 110 мг/кг	10	3,9 ± 0,1	100

Противосудорожная активность карбамазепина в условиях лево-правополушарной калиевой депрессии ($M \pm m, n$)

Условие опыта	n	Судорожная активность, балл	Летальность, %
Коразол, 110 мг/кг (контроль)	10	4,0 ± 0,0	100
Карбамазепин + коразол (контроль противосудорожной активности карбамазепина)	11	1,8 ± 0,2*	0 [^]
Карбамазепин в условиях калиевой депрессии левого полушария + коразол	11	2,5 ± 0,3*	27 [^]
Карбамазепин в условиях калиевой депрессии правого полушария + коразол	7	3,1 ± 0,5°	57 ^{^∞}

Примечание. * $P < 0,05$ по отношению к контролю; ° $P < 0,05$ по отношению к показателям противосудорожной активности карбамазепина; [^]отличия находятся в зоне значимости по отношению к контролю (по Фишеру); [°]отличия находятся в зоне значимости по отношению к показателям противосудорожного действия карбамазепина (по Фишеру); [∞]отличие находится в зоне значимости по отношению к показателям карбамазепина в условиях калиевой депрессии левого полушария (по Фишеру).

Таблица 3

Противосудорожная активность топирамата в условиях лево-правополушарной калиевой депрессии ($M \pm m, n$)

Условие опыта	n	Судорожная активность, балл	Летальность, %
Коразол, 110 мг/кг (контроль)	10	4,0 ± 0,0	100
Топирамат + коразол (контроль противосудорожной активности топирамата)	10	0,4 ± 0,2*	0 [^]
Топирамат в условиях калиевой депрессии левого полушария + коразол	11	2,0 ± 0,5*°	11 [^]
Топирамат в условиях калиевой депрессии правого полушария + коразол	9	1,8 ± 0,4*°	38 ^{^∞}

Примечание. * $P < 0,05$ по отношению к контролю (коразол); ° $P < 0,05$ по отношению к показателям контроля противосудорожной активности топирамата; [^]отличия находятся в зоне значимости по отношению к контролю – коразол (по Фишеру); [°]отличия находятся в зоне значимости по отношению к показателям контроля противосудорожного действия топирамата (по Фишеру); [∞]отличие находится в зоне значимости по отношению к показателям топирамата в условиях калиевой депрессии левого полушария (по Фишеру).

действием преимущественно на левое полушарие.

Фенобарбитал обладает сильным противосудорожным действием, которое в одинаковой степени сохраняется при калиевой депрессии как левого, так и правого полушарий мозга (табл. 5), что свидетельствует об одинаковом, амбивалентном противосудорожном влиянии препарата на оба полушария головного мозга. Полученные результаты схематически представлены на рисунке.

Ламотриджин, хоть и проявляет определенное противосудорожное влияние на модели коразоловых судорог, но неэффективен в отношении интегрального показателя судорожно-тонического действия коразола, а именно летальности, в том числе в условиях калиевой депрессии (табл. 6). Полученные результаты совпадают с данными литературы, согласно которым ламотриджин не активен в отношении хемоконвульсантной коразоловой модели судорожных состояний.

Противосудорожная активность вальпроата натрия в условиях лево-правополушарной калиевой депрессии ($M \pm m, n$)

Условие опыта	n	Судорожная активность, балл	Летальность, %
Коразол, 110 мг/кг (контроль)	10	4,0 ± 0,0	100
Вальпроат натрия + коразол (контроль противосудорожной активности вальпроата натрия)	10	2,4 ± 0,3*	30 [^]
Вальпроат натрия в условиях калиевой депрессии левого полушария + коразол	6	3,5 ± 0,3 [°]	66 [^]
Вальпроат натрия в условиях калиевой депрессии правого полушария + коразол	9	2,2 ± 0,5*	27 ^{^∞}

Примечание. * $P < 0,05$ по отношению к контролю (коразол); [°] $p < 0,05$ по отношению к показателям контроля противосудорожной активности вальпроата натрия; [^]отличия находятся в зоне значимости по отношению к контролю – коразол (по Фишеру); [∞]отличие находится в зоне значимости по отношению к показателям вальпроата в условиях калиевой депрессии левого полушария (по Фишеру).

Таблица 5

Противосудорожная активность фенобарбитала в условиях лево-правополушарной калиевой депрессии ($M \pm m, n$)

Условие опыта	n	Судорожная активность, балл	Летальность, %
Коразол, 110 мг/кг (контроль)	10	4,0 ± 0,0	100
Фенобарбитал + коразол (контроль противосудорожной активности фенобарбитала)	10	1,5 ± 0,3	0 [^]
Фенобарбитал в условиях калиевой депрессии левого полушария + коразол	10	1,6 ± 0,4*	11 [^]
Фенобарбитал в условиях калиевой депрессии правого полушария + коразол	9	1,9 ± 0,4*	22 [^]

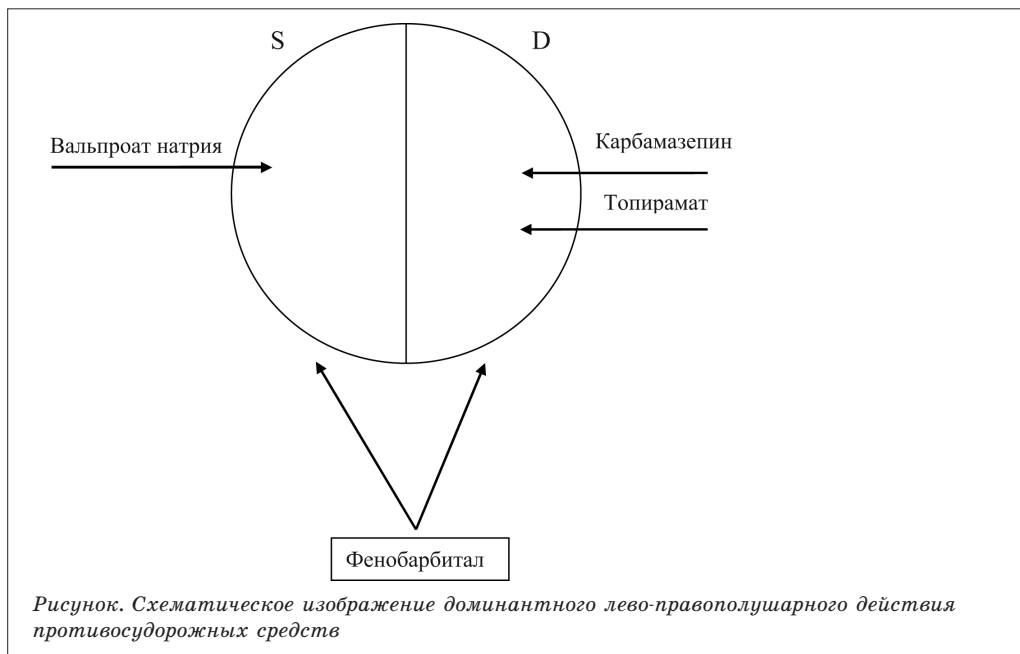
Примечание.* $P < 0,05$ относительно контроля (коразол); [^]отличия находятся в зоне значимости по отношению к контролю – коразол (по Фишеру).

Таблица 6

Противосудорожная активность ламотриджина в условиях лево-правополушарной калиевой депрессии ($M \pm m, n$)

Условие опыта	n	Судорожная активность, балл	Летальность, %
Коразол, 110 мг/кг (контроль)	10	4,0 ± 0,0	100
Ламотриджин + коразол (контроль противосудорожной активности ламотриджина)	10	2,3 ± 0,3*	80
Ламотриджин в условиях калиевой депрессии левого полушария + коразол	10	2,0 ± 0,1*	60 [^]
Ламотриджин в условиях калиевой депрессии правого полушария + коразол	10	2,2 ± 0,2*	90

Примечание.* $P < 0,05$ относительно контроля (коразол); [^]отличия находятся в зоне значимости по отношению к контролю – коразол (по Фишеру).



Выводы

1. На модели коразоловых судорог у белых мышей в условиях распространяющейся калиевой депрессии одного из полушарий мозга показано, что противосудорожная активность карбамазепина и топирамата связана преимущественно с воздействием на правое полушарие, а вальпроата натрия на левое полушарие мозга. Фенобарбитал проявляет оди-

наковую антиконвульсантную активность при функциональном выключении, как левого, так и правого полушарий головного мозга.

2. Полученные данные обосновывают применение вальпроата натрия при локализации эпилептогенного очага преимущественно в левом полушарии, а карбамазепина и топирамата – в правом полушарии головного мозга.

- Музычук Л. Э. Современные аспекты эпилептологии и основные принципы лечения эпилепсии / Л. Э. Музычук // Архив эпилептологии. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 1–2.
- Brodie M. J. Epidemiology. Epilepsy: safety, excess mortality and sudden death / M. J. Brodie, H. M. De Boer, S. I. Joannessen / In: European White Paper on Epilepsy // Epilepsia. – 2003. – V. 44 (Suppl. 6). – P. 17–20.
- Асимметрия пула свободных аминокислот в некоторых участках мозга / Р. Н. Рахимов, Н. Н. Рахимова, П. Ю. Хакман. [и др.] // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1989. – Т. 107, № 6. – С. 676–678.
- Lateral differences in the GABAergic system of the rat striatum / P. Guarneri, R. Guarneri, D. Zarcione [et al.] // Ital. J. Neurol. Sci. – 1985. – V. 6. – P. 173–176.
- Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors / R. Larisch, W Meyer, A. Klimke [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 1998. – V. 19. – P. 781–787.
- Боголепова А. Н. Особенности нарушений высших психических функций у больных ишемическим инсультом в зависимости от локализации очага поражения // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: матер. науч.-практ. конф. / А. Н. Боголепова. – М., 2003. – С. 46.
- Asymmetrical localization of benzodiazepine receptors in the human auditory cortex / N. Morand, S. Bouvard, P Rylvlin [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2001. – V. 121, № 2. – P. 2923–296.
- Громов Л. А. Межполушарная психофармакология / Л. А. Громов, О. А. Евтушенко, И. Н. Танасова // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 346–353.
- Аршавский В. В. Популяционная структура полиморфизма функциональной межполушарной асимметрии / В. В. Аршавский // Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир, 2009. – С. 458–520.
- Михеев В. В. Фармакологическая асимметрия мозга / В. В. Михеев, П. Д. Шабанов // Монография. – СПб: Элби-СПб., 2007. – 384 с.

-
-
11. Буреш Я. Методики и эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П Хьюстон.– М.: Высшая школа, 1991.– 400 с.
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, профессора Р. У. Хабриева.– [2-изд., перераб. и доп.].– М.: Медицина, 2005.– 832 с.

Л. Г. Гончар-Чердакли

Домінантна ліво-правопівкульна дія антиконвульсантів за умов розповсюджуваної калієвої депресії правої та лівої півкуль головного мозку мишей

У зв'язку із значною розповсюдженістю епілепсії, а також зважаючи на те, що 30 % усіх форм даного захворювання є резистентними до традиційної терапії протисудомними засобами, пошук нових підходів до лікування епілепсії є надзвичайно актуальним. Відомо, що фокальні форми епілепсії характеризуються наявністю вогнища епілептогенної активності в правій або лівій півкулях головного мозку. Метою дослідження було встановити можливість доміантної дії антиконвульсантів за умови функціонального виключення півкуль головного мозку мишей та моделювання судом за допомогою хемоконвульсанта коразолу. У ході дослідів встановлено, що карбамазепін і топіромат переважно діють на праву півкулю, а вальпроат натрію – на ліву. Фенобарбітал виявляє однакову антиконвульсантну активність за функціонального виключення як лівої, так і правої півкуль головного мозку.

Ці дані обґрунтовують застосування вальпроату натрію при локалізації епілептогенного вогнища переважно в лівій півкулі, а карбамазепіну і топіромату – у правій півкулі головного мозку.

Ключові слова: епілепсія, антиконвульсанти, міжполушарна асиметрія

L. G. Gonchar-Cherdakli

Dominant left-right effects of anticonvulsants under spreading potassium depression of the left and right hemispheres of mice's brain

Due to the large prevalence of epilepsy and taking into account the fact that 30 % of all forms of this disease is resistant to conventional therapy by antiepileptic drugs, the search for new approaches to the treatment of epilepsy is extremely important. It is known that focal forms of epilepsy characterized by the presence of epileptogenic focus activity in the right or left hemispher of the brain. The aim of our study was to establish the possibility of dominant action of anticonvulsants under the functional exclusion one of cerebral hemispheres on mice and modeling convulsions by korazol. In the experiments found that carbamazepine and topiromate mainly affect on the right hemisphere, and sodium valproate on the left. Phenobarbital revealed the same anticonvulsant activity under functional exclusion of both brain hemispheres – the left or the right. These data justify the use of sodium valproate in the localization epileptic focus mainly in the left hemisphere, and carbamazepine and topiramate in the right hemisphere of the brain.

Key words: epilepsy, anticonvulsants, hemispheric asymmetry

Поступила: 12.06.2013 г.

Контактное лицо: Гончар-Чердакли Лидия Григорьевна, младший научный сотрудник, отдел нейрофармакологии, ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», ул. Эжена Потье, 14, г. Киев, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 92 27.