

Л. Г. Гончар-Чердаклі, К. О. Осадчук, А. П. Ворожбит

Дослідження домінантного міжпівкульного впливу антиконвульсантів на електрофізіологічні показники функціонування мозку

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: епілепсія, міжпівкульна асиметрія, протисудомні засоби, енцефалографія

Епілепсія – хронічне захворювання нервової системи, одне з найпоширеніших у світовій популяції, на яке страждає близько 60 млн людей [1, 2].

Основним методом лікування даного захворювання й надалі залишається терапія протисудомними засобами. У зв'язку з тим, що останнім часом з'явився широкий вибір протиепілептичних препаратів, виникла необхідність індивідуально підбирати їх для лікування даного захворювання, ґрунтуючись не тільки на типі нападів та епілептичного синдрому, а й враховуючи індивідуальні клініко-інструментальні характеристики епілептичного процесу в конкретного хворого [3, 4]. Зокрема, важливого значення набуває локалізація вогнища епілептогенної активності в правій або лівій півкулях головного мозку. Дане положення зумовлене чітко встановленим фактом існування функціональної, морфологічної та нейрохімічної асиметрії мозку [5, 6], що дає можливість припустити наявність домінантної (переважної) дії нейропсихофармакологічних засобів, оскільки відомо, що механізми дії даних засобів пов'язані, головним чином, з їхнім впливом на різні нейрохімічні ланки синаптичної передачі, розташовані асиметрично в півкулях головного мозку [7]. Особливого значення це твердження набуває у випадку фокальних форм епілепсії, коли чітко визначається локалізація вогнища епілептогенної активності в правій або лівій півкулях головного мозку. За цих умов можливість застосування протисудомних засобів з позиції міжпівкульної асиметрії може стати

одним із суттєвих кроків на шляху до подолання первинної терапевтичної резистентності епілепсії.

Протягом декількох десятиріч років застосування було підтверджено клінічну значимість електроенцефалографічних досліджень для вивчення функцій головного мозку і, у першу чергу, для діагностики форм, типів та локалізації епілептогенної активності [8, 9]. Також реєстрація біоелектричної активності мозку під впливом нейротропних засобів є об'єктивним і чутливим методом оцінки їхньої дії. Разом з тим, роботи, що засвідчують кореляцію між профілем міжпівкульної асиметрії та дією нейропсихофармакологічних засобів, небагаточисленні, а сама проблема потребує ґрунтовного дослідження.

Мета дослідження – визначити вплив протисудомних засобів на показники фонові біоелектричної активності (БА) у симетричних точках кори лівої та правої півкуль мозку.

Матеріали та методи. Досліди проводили на безпородних статевозрілих білих щурах-самцях масою 180–200 г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс». Усі експерименти проводили відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» [10].

Для визначення впливу антиконвульсантів на показники електрокортикограми (ЕКoГ) тваринам дослідних груп ($n = 12$ для кожного досліджуваного препарату, $n = 6$ для вивчення протисудомного впливу в кожній півкулі) та тваринам контрольної групи ($n = 12$, по 6 для оцінки протисудомної активності в кожній півкулі) під комбінованим кетаміновим наркозом (кетамін 2 мг/кг, тіопентал 40 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/о)) стереотаксично за координатами атласу в сенсомоторну кору вживляли біполярні елек-

троди з діаметром кінчика 0,1 мм. У випадку передчасного виходу з наркозу додатково вводили тваринам кетамін у дозі, що складала 1/3 від початкової. З метою зупинки кровотечі при проведенні операції використовували електрокоагулятор. Електроди фіксували до поверхні черепа за допомогою пластичної маси «Евікрол» [11]. Післяопераційний період складав 3–5 днів. Тварин утримували в індивідуальних клітках при вільному доступі до їжі та води.

Оцінку БА мозку проводили за допомогою ЕКоГ, отриманої з використанням електроенцефалографа НЕЙРОКОМ (ХАІ-Медіка, Україна). Реєстрацію ЕКоГ проводили тваринам контрольної та дослідних груп після введення досліджуваних антиконвульсантів у правій та лівій півкулях головного мозку щурів.

У тварин дослідних груп реєстрували показники фонові ЕКоГ (з правої та лівої півкулі головного мозку), потім вводили досліджуваний протисудомний засіб і через 60 хв реєстрували показники ЕКоГ з правої та лівої півкулі головного мозку. При вивченні домінуючого міжпівкульного впливу антиконвульсантів визначали наступні показники БА головного мозку: амплітуду, кількість гіперсинхронних розрядів за 30 с, кількість комплексів пік-хвиля за 30 с [12].

Тваринам дослідних груп в/о вводили антиконвульсанти в ефективних протисудомних дозах: фенobarбітал – 20 мг/кг, карбамазепін – 150 мг/кг, ламотриджин – 30 мг/кг, топірамат – 300 мг/кг, вальпроат натрію – 155 мг/кг у вигляді водної суспензії з додаванням 0,2 % розчину Tween-80.

Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (М) і стандартної похибки (m), з урахуван-

ням кількісної вибірки (n). Достовірність відмінностей середніх значень оцінено з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$ [13].

Результати та їх обговорення. За умови дії фенobarбіталу в дозі 20 мг/кг через 60 хв після введення спостерігали підвищення амплітуди біопотенціалів на ЕКоГ лівої та правої півкулі мозку, яке проявлялося появою Δ -хвиль, що свідчить про превалювання гальмівних впливів, зумовлених ГАМК-ергічним потенціюванням. При цьому зростання амплітуди було майже однаковим, зліва (+ 12 %) та справа (+ 16 %) (табл. 1).

Таким чином, фенobarбітал діє однаково на фонову БА лівої та правої півкулі головного мозку білих щурів.

Щодо впливу карбамазепіну, то введення даного препарату в дозі 150 мг/кг не викликало змін амплітуди ЕКоГ лівої півкулі. У той самий час амплітуда біопотенціалів ЕКоГ правої півкулі знижувалася з $171,7 \pm 4,5$ мкВ у контролі до $155,0 \pm 3,1$ у досліді (табл. 2).

Відповідно до показників ЕКоГ карбамазепін знижує амплітуду біопотенціалів кори мозку правої півкулі, що дає підставу для висновку про його переважну дію на праву півкулю.

За дії вальпроату натрію 155 мг/кг амплітуда біопотенціалів на ЕКоГ достовірно знижується лише в лівій півкулі, у правій півкулі мозку спостерігається така сама тенденція (табл. 3).

Вираженість цих змін у лівій півкулі в 2 рази перевищує аналогічні зміни в правій півкулі (табл. 3). Наведені дані свідчать про домінуючу дію вальпроату натрію на ліву півкулю мозку.

Це також підтверджується типовим оригінальним записом ЕКоГ досліді,

Таблиця 1

Показники ЕКоГ лівої та правої півкулі мозку за впливу фенobarбіталу, $M \pm m$, $n = 6$

| Умови досліді | Амплітуда біопотенціалів, мкВ | |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Півкулі мозку | |
| | Ліва | Права |
| Фонова ЕКоГ | $166,7 \pm 5,9$ | $156,7 \pm 7,7$ |
| ЕКоГ за умови дії фенobarбіталу | $186,7 \pm 7,2$ | $181,7 \pm 8,1$ |
| Різниця в амплітуді, мкВ | + 20,0 | + 25,0 |
| Різниця, % | + 12,0 | + 16,0 |

Показники ЕКОГ лівої та правої півкуль мозку
за впливу карбамазепіну, $M \pm m, n = 6$

| Умови досліджу | Амплітуда біопотенціалів, мкВ | |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------|
| | Півкулі мозку | |
| | Ліва | Права |
| Фонові ЕКОГ | 151,7 ± 4,4 | 171,7 ± 4,5 |
| ЕКОГ за умови дії карбамазепіну | 150,0 ± 3,0 | 155,0 ± 3,1 |
| Різниця в амплітуді, мкВ | - 1,7 | - 16,7 |
| Різниця, % | - 1,1 | - 9,7 |

Таблиця 3

Показники ЕКОГ лівої та правої півкуль мозку
за впливу вальпроату натрію, $M \pm m, n = 6$

| Умови досліджу | Амплітуда біопотенціалів, мкВ | |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| | Півкулі мозку | |
| | Ліва | Права |
| Фонові ЕКОГ | 175,7 ± 4,5 | 186,2 ± 2,5 |
| ЕКОГ за умови дії вальпроату натрію | 150,0 ± 1,9* | 172,8 ± 1,7 |
| Різниця в амплітуді, мкВ | - 25,7 | - 13,4 |
| Різниця, % | - 14,6 | - 7,2 |

Примітка. Тут і в табл. 4, 5: * $p < 0,05$ відносно фонові ЕКОГ.

представленого на рисунках 1–2, де продемонстровано, що під впливом вальпроату натрію більш виражені зміни ЕКОГ спостерігаються в лівій півкулі.

На відміну від вальпроату натрію, топірамат у дозі 300 мг/кг викликає зниження амплітуди біопотенціалів на ЕКОГ у правій та лівій півкулях, але якщо вальпроат натрію домінантно впливає на біоелектричну активність лівої півкулі (знижує амплітуду біопотенціалів), то топірамат не проявляє вибіркової міжпівкульної дії та достовірно

зменшує амплітуду хвиль як у правій, так і лівій півкулях (табл. 4). Тому за даним показником неможливо визначити домінантну лівоправопівкульну дію цього протисудомного засобу.

За дії ламотриджину амплітуда біопотенціалів на ЕКОГ зростає, але достовірно лише в правій півкулі з $156,7 \pm 3,6$ мкВ у контролі до $176,7 \pm 5,9$ мкВ у досліді ($p < 0,05$) (табл. 5).

Отримані результати свідчать про домінантну дію ламотриджину на праву півкулю мозку.

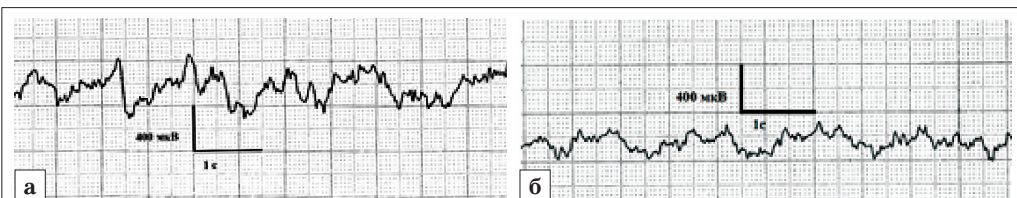


Рис. 1. Фонові ЕКОГ у правій півкулі (а) та вплив вальпроату натрію на показники фонові ЕКОГ (б) у правій півкулі

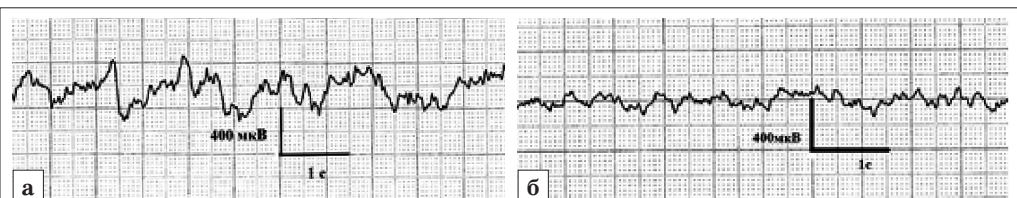


Рис. 2. Фонові ЕКОГ у лівій півкулі (а) та вплив вальпроату натрію на показники фонові ЕКОГ (б) у лівій півкулі

Показники ЕКоГ лівої та правої півкуль мозку
за впливу топірамату, $M \pm m$, $n = 6$

| Умови досліджу | Амплітуда біопотенціалів, мкВ | |
|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | Півкулі мозку | |
| | Ліва | Права |
| Фонові ЕКоГ | 145,0 ± 5,5 | 141,7 ± 5,4 |
| ЕКоГ за умови дії топірамату | 108,3 ± 5,4* | 108,3 ± 3,6* |
| Різниця в амплітуді, мкВ | - 36,7 | -33,4 |
| Різниця, % | - 25,3 | -23,6 |

Таблиця 5

Показники ЕКоГ лівої та правої півкуль мозку
за впливу ламотриджину, $M \pm m$, $n = 6$

| Умови досліджу | Амплітуда біопотенціалів, мкВ | |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------|
| | Півкулі мозку | |
| | Ліва | Права |
| Фонові ЕКоГ | 143,3 ± 3,1 | 156,7 ± 3,6 |
| ЕКоГ за умови дії ламотриджину | 150,0 ± 3,8 | 176,7 ± 5,9** |
| Різниця в амплітуді, мкВ | + 6,7 | + 20,0 |
| Різниця, % | +4,7 | +12,8 |

Примітка. * $p < 0,05$ між показниками ЕКоГ правої та лівої півкуль.

Висновки

Проведені дослідження показали, що фенобарбітал і ламотриджин підвищують, а карбамазепін топірамат і вальпроат натрію знижують амплітуду біопотенціалів на ЕКоГ мозку білих щурів. Встановлено переважну дію карбамазепіну та ламотриджину на праву півкулю, а вальпроату натрію на ліву півкулю. Фенобарбітал і топірамат проявляють

однакову (амбівалентну) дію на ліву й праву півкулі головного мозку.

Отримані дані можуть бути передумовою для подальшого вивчення домінантного протисудомного впливу антиконвульсантів та їхнього диференційованого застосування при локалізації вогнища в лівій або правій півкулях головного мозку для лікування фокальних форм епілепсії.

1. Карлов В. А. Детская эпилепсия как инструмент познания развивающегося мозга / В. А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2002. – № 5. – С. 4–5.
2. Wolf P. Historical aspects of idiopathic generalized epilepsies / P. Wolf // Epilepsia. – 2005. – V. 46, № 9. – P. 7–9.
3. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability / A. G. Marson, Z. A. Kadir, J. L. Hutton, D. W. Chadwick // Epilepsia. – 1997. – № 38. – P. 859–880.
4. Asconape J. J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs / J. J. Asconape // Semin. Neurol. – 2002. – V. 22, № 1. – С. 27–39.
5. Serotonergic interhemispheric asymmetry: neurochemical and pharmaco-EEG evidence // M. Arato, E. Frecska, D. J. MacCrimmon [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1991. – № 15. – P. 759–764.
6. Боголепова Н. Н. Функциональная межполушарная асимметрия / Н. Н. Боголепова. – М. : Научный мир, 2004. – 728 с.
7. Hypothermia during kainic acid-induced seizures reduces hippocampal lesions and cerebral nitric oxide production in immature rabbits / Y. Takei, Y. Nishikawa, M. Tachibana [et al.] // BrainDev. – 2004. – V. 26, № 3. – P. 176–183.
8. Luders H. Epileptic Seizures: pathophysiology and clinical semiology (1st ed.) / H. Luders, S. Noachtar. – [1st ed.]. – USA: ChurchillLivingstone, 2000. – 796 p.
9. Дзяк Л. А. Эпилепсия / Л. А. Дзяк, Л. Р. Зенков, А. Г. Кириченко. – К. : Книга-плюс, 2001. – 168 с.
10. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 53 p.
11. Крыжановский Г. Н. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Успехи физиол. наук. – 1988. – Т. 19, № 4. – С. 12–32.
12. Синицкий В. Н. Судорожная готовность и механизмы эпилептических припадков (клинико-экспериментальное исследование) / В. Н. Синицкий. – К. : Наукова думка, 1976. – 215 с.
13. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : «Геотар медицина», 2001. – 304 с.

Л. Г. Гончар-Чердаклі, К. О. Осадчук, А. П. Ворожбит
Дослідження домінантного міжпівкульного впливу антиконвульсантів на електрофізіологічні показники функціонування мозку

Метою даного дослідження було визначення домінантного міжпівкульного впливу протисудомних засобів на показники фоновіої біоелектричної активності мозку.

Досліди проводили на беспородних статовозрілих білих щурах-самцях. Вплив протисудомних засобів на показники фоновіої біоелектричної активності визначали в симетричних точках кори лівої та правої півкуль мозку. Оцінку біоелектричної активності проводили за допомогою ЕКОГ, отриманої з використанням електроенцефалографа НЕЙРОКОМ (ХАІ-Медіка, Україна) з реєстрацією наступних показників: амплітуди, кількості гіперсинхронних розрядів за 30 с, кількості комплексів пік-хвиля за 30 с. Тваринам дослідних груп в/о вводили антиконвульсанти в ефективних протисудомних дозах: фенобарбітал – 20 мг/кг, карбамазепін – 150 мг/кг, ламотриджин – 30 мг/кг, топірамат – 300 мг/кг, вальпроат натрію – 155 мг/кг.

Проведені досліди показали, що фенобарбітал і ламотриджин підвищують, а карбамазепін, топірамат і вальпроат натрію знижують амплітуду біопотенціалів на ЕКОГ мозку білих щурів. При цьому встановлено переважну дію карбамазепіну та ламотриджину на праву півкюлю, а вальпроату натрію на ліву півкюлю. Фенобарбітал і топірамат проявляють однакову (амбівалентну) дію на ліву та праву півкюлі головного мозку.

Ключові слова: епілепсія, міжпівкульна асиметрія, протисудомні засоби, енцефалографія

Л. Г. Гончар-Чердакли, К. О. Осадчук, А. П. Ворожбыт
Исследования доминантного межполушарного влияния антиконвульсантов на электрофизиологические показатели функционирования мозга

Целью данного исследования было определение доминантного межполушарного влияния противосудорожных средств на показатели фоновой биоэлектрической активности мозга.

Опыты проводили на беспородных половозрелых белых крысах-самцах. Влияние противосудорожных средств на показатели фоновой биоэлектрической активности определяли в симметричных точках коры левого и правого полушарий мозга. Оценку биоэлектрической активности проводили с помощью ЭКОГ, полученной с использованием электроэнцефалографа НЕЙРОКОМ (ХАИ-Медика, Украина) с регистрацией следующих показателей: амплитуды, количества гиперсинхронных разрядов за 30 с, количества комплексов пик-волна за 30 с. Животным опытных групп внутривенно вводили антиконвульсанти в эффективных противосудорожных дозах: фенобарбитал – 20 мг/кг, карбамазепин – 150 мг/кг, ламотриджин – 30 мг/кг, топирамат – 300 мг/кг, вальпроат натрия – 155 мг/кг.

Проведенные опыты показали, что фенобарбитал и ламотриджин повышают, а карбамазепин, топирамат и вальпроат натрия снижают амплитуду биопотенциалов на ЭКОГ мозга белых крыс. При этом установлено преимущественное действие карбамазепина и ламотриджина на правое полушарие, а вальпроата натрия на левое полушарие головного мозга крыс. Фенобарбитал и топирамат оказывают одинаковое (амбивалентное) действие на левое и правое полушария головного мозга.

Ключевые слова: эпилепсия, межполушарная асимметрия, противосудорожные средства, энцефалография

L. Gonchar- Cherdakli, K. Osadchuk, A. Vorozhbyt
Studies of hemispheric dominant influence of anticonvulsants on the electrophysiological parameters action of brain functioning

The main goal of this study was determination of dominant interhemispheric influences of anticonvulsant drugs on the background bioelectric activity of the brain.

Experiments were performed on mature white mongrel male rats. Effects of anticonvulsant drugs on the background bioelectrical activity was determined in the symmetric points of the cortex of the left and right hemispheres of the brain. Evaluation of bioelectrical activity was performed using EKOГ (electroencephalograph NEYROKOM (HAYI-Medica, Ukraine) with registration the following parameters: amplitude, the number of bits for 30 s, the number of peak-wave complexes for 30 s. The animals were treated with anticonvulsants administered in effective antiseizures doses: phenobarbital – 20 mg/kg, carbamazepine – 150 mg/kg, lamotrigine – 30 mg/kg, topiramate – 300 mg/kg, valproate sodium – 155 mg/kg.

The data obtained have shown that phenobarbital and lamotrigine increased while carbamazepine topiramate and sodium valproate reduced the amplitude of bioelectric potentials in brain EKOГ. It is important to note that the effects of carbamazepine and lamotrigine were exhibited mainly in the right hemisphere, and sodium valproate in the left hemisphere. Phenobarbital and topiramate showed ambivalent effects on the left and right hemispheres of the brain in the same manner.

Key words: epilepsy, interhemispheric asymmetry, anticonvulsants, encephalography

Надійшла: 14.02.2014 р.

Контактна особа: Гончар-Чердаклі Лідія Григорівна, молодший науковий співробітник, відділ нейрофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 92 27.