

Н. П. Шастун<sup>1</sup>, В. И. Опрышко<sup>1</sup>, С. В. Павлов<sup>2</sup>, Н. В. Бухтиярова<sup>2</sup>

## **Сравнительная оценка влияния антиконвульсантов различных групп на когнитивные процессы в норме, морфофункциональные характеристики нейронов сенсомоторной коры и нейроапоптоз в условиях коразолового киндлинга**

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет

*Ключевые слова: антиконвульсанты, сенсомоторная кора, нейропротективный эффект, коразоловый киндлинг*

Эпилепсия представляет собой большую группу заболеваний, которым подвержено около 1 % взрослого населения [1]. Известно, что тяжесть эпилепсии определяется не только количеством и характером ее пароксизмов, но и степенью психических изменений у больного. Нарушения когнитивных функций разной степени выраженности обнаруживают у 40–54 % больных эпилепсией [2]. Среди множества причин когнитивной дисфункции основными являются: этиология эпилептического синдрома, собственно эпилептические припадки и влияние противосудорожных препаратов [3]. Лечение больных с этим заболеванием включает длительную, чаще всего пожизненную терапию антиконвульсантами. Поэтому при выборе противосудорожной терапии следует учитывать не только ликвидацию припадков, но и влияние антиконвульсантов на когнитивные функции больных. Несмотря на большое количество противосудорожных препаратов, внедренных в медицинскую практику, в настоящее время продолжается интенсивное изучение их механизмов действия и побочных эффектов [4]. Длительный прием противосудорожных препаратов, особенно в больших дозах, или сочетание нескольких антиконвульсантов приво-

дит к нарушению памяти, внимания, речи, мышления и исполнительных функций [5].

На различных моделях эпилепсии на животных показано, что эпилептогенез сопровождается многочисленными метаболическими нарушениями в нейронах, включающими изменения экспрессии генов, кластеризации и свойств различных рецепторных комплексов, в частности, ГАМК- и глутаматных, изменением проводимости ионных каналов, а также морфологическими перестройками, приводящими к гипервозбудимости нейрональных сетей [6], поэтому правильный выбор лекарственных средств является необходимым звеном в рациональной терапии эпилепсии.

*Цель исследования* – экспериментальное изучение влияния антиконвульсантов с разным механизмом действия на мнестические функции в тесте УРПИ без амнезирующего фактора и морфофункциональные показатели сенсомоторной коры у животных на фоне коразолового киндлинга.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 334 нелинейных крысах обоего пола весом 180–220 г (исследование влияния антиконвульсантов на когнитивные процессы проведено на 180 животных, оценка морфофункциональных изменений в условиях коразолового киндлинга – на 154 животных). Все экспериментальные процедуры осуществляли согласно «Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [7].

В исследовании использовали следующие антиконвульсанты: вальпроат натрия («Депакин», таблетки по 300 мг, производства «Sanofi Winthrop Industria», Франция) в дозе 155 мг/кг; карбамазепин («Карбамазепин-Дарница», таблетки по 200 мг, производства «Дарница», Украина) в дозе 125 мг/кг; топирамат («Топиромакс», таблетки по 100 мг, производства «Фарма Старт» Украина) в дозе 304 мг/кг; габапентин («Габагама», капсулы по 300 мг, производства Вьорваг Фарма ГмбХ, Германия) в дозе 100 мг/кг; ламотриджин («Ламиктал», таблетки по 100 мг, производства Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С. А., Польша) в дозе 50 мг/кг. Все препараты вводили внутривентриально в дозах, вызывающих нейротоксические эффекты [8, 9].

Влияние антиконвульсантов на когнитивные процессы изучали на модели однократного обучения – условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) без применения амнезирующего фактора [10]. В первой серии экспериментов с целью изучения действия препаратов на начальные фазы обработки памятного следа (обучение) крысам вводили внутривентриально исследуемые препараты в соответствующих дозах за 60 мин до обучения, контрольной группе вводили дистиллированную воду.

Эффект исследуемых препаратов оценивали по их способности увеличивать или уменьшать количество животных с УРПИ при формировании пассивно-оборонительного навыка через 1 ч после введения препарата, а также по разнице латентного периода захода в темный отсек до и после обучения. Для оценки влияния препаратов на консолидацию памятного следа животным после формирования пассивно-оборонительного навыка вводили исследуемые препараты в соответствующих дозах. Эффект препаратов оценивали по их способности уменьшать количество животных с утратой навыка через 1 ч после однократного введения антиконвульсантов и по разнице латентного периода захода в темный отсек. Во 2 серии опытов для оценки действия антиконвульсантов на процессы воспроизведения энграмм памяти живот-

ным через 72 ч после выработки УРПИ однократно вводили противосудорожные средства за 60 мин до проверки сохранности выработанного навыка [11, 12].

Для оценки нейропротективного действия антиконвульсантов использовали коразоловый киндлинг [13]. В работе использовали коразол производства «Нижфарм» (Россия) и Sigma-Aldrich (USA). Препараты вводили профилактически ежедневно 1 раз в 1 сутки (11 введений) внутривентриально (за 60 мин до введения коразола) в терапевтических дозах: топирамат – 100,0 мг/кг; вальпроат натрия – 60 мг/кг; ламотриджин – 50 мг/кг; габапентин – 50 мг/кг; карбамазепин – 125 мг/кг [14, 15]. Следует отметить, что карбамазепин в дозе 125 мг/кг проявляет как терапевтическое (противосудорожное), так и нейротоксическое действие [19]. На 11 сутки животных выводили из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путем декапитации [16]. Головной мозг экспериментальных животных помещали на 1 сутки в фиксатор Буэна и после стандартной гистологической проводки ткань заключали в парафин. Для изучения морфологии нейронов на ротационном микротоме изготавливали срезы сенсомоторной коры толщиной 5 мкм. Срезы сенсомоторной коры депарафинировали и окрашивали для определения нуклеиновых кислот галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Морфометрические исследования проводили на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия), увеличение  $\times 40$ . Изображение нейронов в области зоны сенсомоторной коры, получаемые на микроскопе, с помощью высокочувствительной видеокамеры SOHU-4922 (COCHU Inc., США) вводили в компьютерную программно-аппаратную систему цифрового анализа изображения VIDAS, разработанную профессором кафедры патофизиологии, доктором медицинских наук А. В. Абрамовым. Анализ изображений проводили в полуавтоматическом режиме. Определение содержания bcl-2 белков проводили методом иммуноблоттинга [16]. Для определения антиапоптотического белка Bcl-2 срезы (15 мкм) инкубировали с первичными поликлональными

антителами Bcl-2 мыши IgG1 (1:500) (C-2 #sc7382) производства Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA) и с вторичными антителами козы к фрагменту IgG кролика, конъюгированными с флюоресцентным красителем (FITC) фирмы Sigma-Aldrich (кат. № F 2266). На флюоресцентном микроскопе Axioskop (Zeiss, Germany) определяли интенсивность экспрессии bcl-2 по плотности bcl-2-позитивных клеток в срезах с помощью видеокамеры COHU-4922 (USA) и вводили в систему цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Germany) [16].

Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с помощью программы статистического анализа Stat Plus, Analyst Soft. Версия 2006. (<http://www.analystsoft.com/ru/>) на персональном компьютере «Intel Pentium-IV». Полученные результаты представляли в виде среднеарифметического (M) и стандартной ошибки (m). Достоверность различия средних значений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и их обсуждения.** В первой серии экспериментов при исследовании влияния антиконвульсантов на

обучаемость животных в тесте УРПИ без амнезирующего фактора было показано, что внутрижелудочное введение карбамазепина достоверно уменьшает латентный период захода в темный отсек при воспроизведении навыка по сравнению с контролем. Это свидетельствует о негативном влиянии карбамазепина на обучаемость животных. Количество обученных животных при введении карбамазепина до выработки УРПИ составило лишь 40 % (табл. 1).

Достоверных отличий латентного времени захода в темный отсек по сравнению с контролем при воспроизведении навыка в группах животных, которым вводили ламотриджин, топирамат, габапентин и вальпроат натрия, выявлено не было. Однако следует отметить, что у животных, которым вводили топирамат, ламотриджин, габапентин и вальпроат натрия, латентный период захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ значительно возрастал по сравнению с этими же показателями при обучении, что свидетельствует о сохранности у крыс навыка пассивного избегания.

При анализе влияния исследуемых препаратов на консолидацию памятного следа (табл. 2), латентный период

Таблица 1

**Показатели обучаемости животных при выполнении животными условной реакции пассивного избегания под влиянием антиконвульсантов (без действия амнезирующего фактора)**

Условие опыта	Количество животных	Количество обученных животных, %	Длительность латентного периода, с	
			при обучении	при воспроизведении
Контроль	10	90	12,40 ± 1,95	172,60 ± 7,40
Ламотриджин (50 мг/кг)	10	90	9,10 ± 1,98	174,40 ± 5,60**
Карбамазепин (125 мг/кг)	10	40	52,90 ± 10,79*	77,50 ± 27,90*
Топирамат (304 мг/кг)	10	70	17,80 ± 5,03	129,00 ± 25,96**
Габапентин (100 мг/кг)	10	70	22,20 ± 6,90	140,30 ± 20,58**
Вальпроат натрия (155 мг/кг)	10	80	9,10 ± 1,98	169,10 ± 7,82**

Примечание. \* $p < 0,05$  по отношению к контролю, \*\* $p < 0,05$  по отношению к показателю длительности латентного периода при обучении.

*Показатели консолидации памятного следа при выполнении животными условной реакции пассивного избегания под влиянием антиконвульсантов (без действия амнезирующего фактора)*

Условие опыта	Количество животных	Количество обученных животных, %	Длительность латентного периода, с	
			при обучении	при воспроизведении
Контроль	10	100	9,03 ± 2,02	170,90 ± 9,10
Ламотриджин (50 мг/кг)	10	90	8,10 ± 1,53	169,60 ± 10,4*
Карбамазепин (125 мг/кг)	10	70	79,00 ± 1,12	128,70 ± 26,12
Топирамат (304 мг/кг)	10	80	12,30 ± 4,02	145,80 ± 22,80*
Габапентин (100 мг/кг)	10	90	22,20 ± 6,90	140,30 ± 20,58*
Вальпроат натрия (155 мг/кг)	10	80	7,80 ± 1,19	163,10 ± 16,90*

Примечание. \* $p < 0,05$  по отношению к показателю длительности латентного периода при обучении.

захода в темный отсек во всех группах статистически значимо не отличался. Однако следует отметить, что процент обученных животных при введении карбамазепина остается по-прежнему ниже, чем при введении других антиконвульсантов.

Показано достоверно значимое увеличение латентного времени захода в темный отсек при воспроизведении УРПИ по сравнению с показателями, полученными при обучении, в группах животных, получавших ламотриджин, габапентин, вальпроат натрия, топирамат.

Латентный период пребывания животного в светлом отсеке камеры при тестировании является показателем, характеризующим степень запоминания крысой отрицательного опыта – удара током, который она приобрела в темном отсеке камеры во время первого ее посещения при обучении. Введение животным ламотриджина, габапентина, вальпроата натрия и топирамата после обучения не повлияло на память об отрицательном опыте, то есть латентный период пребывания животных в светлом отсеке не уменьшился.

В серии опытов по оценке влияния антиконвульсантов на воспроизведение энграмм памяти показано, что наименьшее влияние оказывает ламотриджин,

при его введении количество животных с сохраненным навыком составило 90 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). Введение карбамазепина 125 мг/кг существенно уменьшало количество животных с сохраненным навыком – 60 % ( $p < 0,001$ ), что указывает на его отрицательное влияние на воспроизведение энграмм памяти.

Вальпроат натрия, топирамат и габапентин снизили обучаемость животных на 30 % и 20 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Таким образом, видно, что наибольшее негативное влияние на процессы воспроизведения энграмм памяти оказывает карбамазепин, наименьшее – ламотриджин.

При изучении действия антиконвульсантов на морфофункциональные характеристики нейронов сенсомоторной коры в условиях коразолового киндинга было установлено, что хроническое введение коразола приводит к снижению плотности нейронов сенсомоторной коры с 1234 до 1087 клеток на  $1 \text{ мм}^2$  (табл. 4). Профилактическое курсовое введение ламотриджина, топирамата, вальпроата натрия и габапентина приводило к достоверному повышению плотности нейронов сенсомоторной коры. Лидером в этом виде действия был ламотриджин, на втором

**Воспроизведение энграмм памяти при выполнении животными условной реакции пассивного избегания под влиянием антиконвульсантов (без действия амнезирующего фактора)**

Условие опыта	Количество обученных животных	Количество животных с сохранным навыком, %
Контроль	10	100
Карбамазепин (125 мг/кг)	6	60*
Вальпроат натрия (60 мг/кг)	7	70*
Топирамат (100 мг/кг)	7	70*
Габапентин (50 мг/кг)	8	80*
Ламотриджин (50 мг/кг)	9	90*

Примечание. \* $p < 0,001$  по отношению к контролю по критерию  $\chi^2$

месте – вальпроат натрия, за третье место конкурировали топирамат и габапентин. Карбамазепин оказывал незначительное действие на этот показатель.

Изучаемые антиконвульсанты не только снижали гибель нейронов, но и сохраняли их функциональную активность, о чем свидетельствовало повышение под их влиянием уровня РНК в нейронах коры. Так, на фоне введения коразола содержание РНК в нейронах уменьшилось с 9,62 до 8,12. Вальпроат натрия и габапентин достоверно повышали уровень РНК в нейронах сенсомоторной коры.

В исследовании впервые получены данные об иницировании апоптоза при коразоловом киндинге и антиапоптотическом действии антиконвульсантов (табл. 5).

Введение профилактическим курсом антиконвульсантов приводило к снижению плотности апоптотических клеток и повышению антиапоптотического белка bcl-2 по сравнению с контролем (табл. 5).

Лидером по антиапоптотическому действию был ламотриджин, на втором месте – вальпроат натрия, за третье место конкурировали топирамат и габа-

**Характеристики нейронов IV-V слоев сенсомоторной коры головного мозга крыс с коразоловыми припадками при курсовом профилактическом введении антиконвульсантов**

Экспериментальная группа	Количество животных	Плотность нейронов, клеток/мм <sup>2</sup>	Площадь тел нейронов, мкм <sup>2</sup>	Содержание РНК в нейронах, E <sub>оп</sub>
Интактные животные	10	1232 ± 21	70,80 ± 0,52	9,62 ± 0,07
Коразоловые припадки (контроль)	10	1087 ± 8	68,50 ± 0,31	8,12 ± 0,08
Коразоловые припадки + ламотриджин (50 мг/кг)	10	1192 ± 26*	69,80 ± 0,28	8,89 ± 0,10
Коразоловые припадки + вальпроат натрия (60 мг/кг)	10	1176 ± 13*	68,10 ± 0,44	9,11 ± 0,11*
Коразоловые припадки + топирамат (100 мг/кг)	10	1161 ± 9*	68,40 ± 0,53	8,12 ± 0,03
Коразоловые припадки + габапентин (50 мг/кг)	10	1158 ± 18*	71,40 ± 0,81*	11,23 ± 0,12*
Коразоловые припадки + карбамазепин (125 мг/кг)	10	1097 ± 11	68,10 ± 0,37	8,11 ± 0,11

Примечание. Здесь и в табл. 5: \* $p < 0,05$  по отношению к контролю.

*Показатели апоптоза нейронов IV–V слоев сенсомоторной коры головного мозга крыс с коразоловыми припадками при курсовом профилактическом введении антиконвульсантов*

Экспериментальная группа	Количество животных	Плотность bcl-2-позитивных клеток	Плотность апоптотически измененных клеток на 1 мм <sup>2</sup>
Интактные животные	10	274,2 ± 32,4	74 ± 3
Коразоловые припадки (контроль)	10	167,2 ± 15,3	127 ± 10
Коразоловые припадки + ламотриджин (50 мг/кг)	10	207,2 ± 17,2*	80 ± 5*
Коразоловые припадки + вальпроат натрия (60 мг/кг)	10	281,3 ± 19,2*	87 ± 7*
Коразоловые припадки + топирамат (100 мг/кг)	10	188,2 ± 17,8*	93 ± 3*
Коразоловые припадки + габапентин (50 мг/кг)	10	186,0 ± 15,5*	95 ± 8*
Коразоловые припадки + карбамазепин (125 мг/кг)	10	168,5 ± 19,4	121 ± 11

пентин. Следует отметить, что ламотриджин превосходил вальпроат натрия по степени снижения плотности апоптотических клеток, что и дает полную характеристику антиапоптотического действия [16], но уступал ему по степени повышения плотности bcl-2-позитивных клеток. По всей видимости, в антиапоптотическом действии ламотриджина присутствуют не только молекулярные, bcl-2-опосредованные механизмы, но и, возможно, антиоксидантные механизмы ингибирования реакций апоптоза [8, 15, 16]. Нейропротективное действие вальпроата натрия напрямую связано с подавлением нейроапоптоза, что согласуется с выявленным нами повышением экспрессии антиапоптотического белка bcl-2. Известно, что вальпроат натрия способен подавлять апоптоз за счет угнетения экспрессии проапоптотических молекул (каспазы-3, -8, -9, и Вах) [9]. Каспаза-3 является ключевым медиатором апоптоза нейронов и быстро активируется при судорожных припадках, ишемии, нейродегенеративных заболеваниях, депрессии.

Исследованием установлено, что коразоловый киндлинг приводит к повышению плотности апоптотически измененных нейронов сенсомоторной

коры, которая коррелирует с депрессией bcl-2. Нейропротективное действие вальпроата натрия при эпилепсии, по мнению ряда исследователей, может включать и другие молекулярные механизмы [17, 18]. Вальпроат натрия может модулировать экспрессию генов-мишеней, регулируя экспрессию транскрипционных факторов по механизму гиперацилирования [19]. Известен факт повышения под действие вальпроата натрия белка CREB, который регулирует память, поведение, влияет на рост и выживаемость нейронов [19, 20]. Некоторыми исследованиями показано, что CREB регулирует экспрессию как Bcl-2, так и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [20]. Нами впервые установлено, что ламотриджин, возможно, за счет позитивной регуляции ацетилирования гистонов повышает активность промотера bcl-2 и вносит дополнительный антиапоптотический эффект в нейропротективное действие при коразоловом киндлинге. Таким образом, антиконвульсанты, проявляющие наибольшую нейропротективную и антиапоптотическую активность, обладают наименьшим негативным влиянием на когнитивные функции ЦНС.

## Выводы

1. Внутривенное введение антиконвульсантов (карбамазепина в дозе 125 мг/кг, ламотриджина – 50 мг/кг, вальпроата – 155 мг/кг, габапентина – 100 мг/кг, топирамата – 304 мг/кг) оказывало влияние на когнитивные процессы у интактных крыс: карбамазепин негативно влиял на обучаемость и воспроизведение энграмм памяти, уменьшая количество животных с сохраненным навыком до 60 % ( $p < 0,001$ ); ламотриджин, вальпроат натрия, габапентин и топирамат не оказывали отрицательного эффекта на консолидацию памятного следа; ламотриджин оказывал положительный эффект при воспроизведении энграмм памяти (90 %  $p < 0,001$  животных с сохраненным навыком). Наибольший негативный эффект на процессы обучения и памяти был выявлен у карбамазепина, а наименьший – у ламотриджина.

2. Курсовое внутривенное введение животным антиконвульсантов (карбамазепина в дозе 125 мг/кг, ламотриджина – 50 мг/кг, вальпроата – 60 мг/кг, габапентина – 50 мг/кг, топирамата – 100 мг/кг) в условиях

коразолового киндлинга оказывает нейропротективное и антиапоптотическое действие, повышая плотность нейронов сенсомоторной коры, увеличивая содержание в них РНК, снижая плотность апоптотически измененных нейронов и повышая плотность bcl-2-позитивных нейронов. Наибольшим нейропротективным и антиапоптотическим действием обладает ламотриджин, а наименьшим – габапентин и топирамат.

3. Установлена некоторая зависимость в действии антиконвульсантов на когнитивные процессы в норме и на выживаемость нейронов – препараты, обладающие наиболее высоким нейропротективным и антиапоптотическим действием, не оказывают негативного действия на процессы обучения и памяти.

4. Впервые были получены данные об иницировании апоптоза при коразоловом киндлинге и антиапоптотическом действии антиконвульсантов. По антиапоптотическому действию противосудорожных препаратов их можно расположить в следующей последовательности: ламотриджин > вальпроат натрия > топирамат = габапентин > карбамазепин.

1. Baker G. A. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months / Baker G. A., Taylor J., Aldenkamp A. P. // *Epilepsia*. – 2011. – V. 52. – P. 1084–91.
2. Значение оценки когнитивных функций у больных эпилепсией / Елисеєва Н. Г., Войтенков В. Б., Борисова Е. В. [и др.] // *Медицинский академический журнал*. – 2008. – № 8 (4). – С. 59–63.
3. *Willie's Treatment of Epilepsy. Principles and Practice* / [Wyllie E., Cascino G. D., Gidal B. E., Goodkin H. P.]. – 5b Ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
4. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam / Meador K. J., Gevins A., Leese P. T. [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – P. 264–72.
5. Влияние противосудорожной терапии на когнитивное функционирование больных эпилепсией / Марценковский И. А., Мартынюк В. Ю., Швейкина В. Б. [и др.] // *Здоров'я України*. – 2009. – № 15/1. – С. 43–45.
6. Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline / Hermann B. P., Seidenberg M., Lee E. J. [et al.] // *J. Neurosci*. – 2007. – V. 13. – P. 12–20.
7. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
8. Effects of conventional anticonvulsant drugs on generalized tonic-clonic seizures in Noda epileptic rats / Inoue M., Yamamoto A., Kaneko Y. [et al.] // *Epilepsy Res*. – 2014. – V. 108 (7). – P. 1158–67.
9. Luo Z. The effects of antiepileptic drug valproic acid on apoptosis of hippocampal neurons in epileptic rats / Luo Z., Fang Y., Zhang L. // *Pak J. Pharm Sci*. – 2015. – V. 28 (1 Suppl). – P. 319–24.
10. Воронина Т. А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Воронина Т. А., Островская Р. У. // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – [2-е изд.]. – Москва : ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – С. 308–320.
11. Бородин Ю. С. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти / Ю. С. Бородин, Ю. В. Зайцев. – Ленинград : Медицина, 1982. – 216 с.
12. Bures J. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor / Bures J., Buresude O. // *J. comp. and physiol.* – 1963. – V. 56, № 2. – P. 268–272.
13. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.

14. Effects of gabapentin and topiramate in primary rat astrocyte cultures / V. Cardile, A. Pavone, M. Renis [et al.] // *Neuroreport*. – 2001. – V. 12. – P. 1705–1708.
15. Halonen T. Effect of lamotrigine treatment on status epilepticus-induced neuronal damage and memory impairment in rat / Halonen T., Nissinen J., Pitkinen A. // *Epilepsy Res*. – 2001. – V. 46. – P. 205–23.
16. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Л. А. Громов, И. Ф. Беленичев // *Метод. реком. Государственного фармакологического центра МОЗ Украины*. – Киев, 2010. – 81 с.
17. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures / *Seizure*. – 2007. – V. 16. – P. 670–679.
18. Lipid peroxidation in adult epileptic patients treated with valproic acid / Martinez B. C., Pita C. E., Sinchez G. Y., Rodriguez L. C. M. // *Rev Neurol*. – 2004. – V. 38. – P. 101–6.
19. Tarun A. Effect of Carbamazepine and Lamotrigine on Cognitive Function and Oxidative Stress in Brain during Chemical Epileptogenesis in Rats / Tarun A., Ashish K. Mehta // *Nordic Pharmacological Society. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – V. 106. – P. 372–377.
20. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / M. Padurariu, A. Ciobica, L. Hritcu [et al.] // *Neurosci*. – 2010. – Lett, 469. – P. 6–10.

**Н. П. Шастун, В. И. Опришко, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова**  
**Сравнительная оценка влияния антиконвульсантов различных групп на когнитивные процессы в норме, морфофункциональные характеристики нейронов сенсомоторной коры и нейроапоптоз в условиях коразолового киндлинга**

*Цель исследования* – экспериментальное изучение влияния антиконвульсантов с разным механизмом действия на мнестические функции в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) без амнезирующего фактора, морфофункциональной характеристики сенсомоторной коры у животных на фоне коразолового киндлинга.

Было установлено, что введение внутривенно карбамазепина (125 мг/кг) негативно влияет на обучаемость животных в тесте УРПИ, достоверно уменьшая латентный период захода в темный отсек при воспроизведении навыка по сравнению с контролем. Введение животным ламотриджина (50 мг/кг), габапентина (100 мг/кг), вальпроата натрия (155 мг/кг) и топирамата (304 мг/кг) не оказало негативного эффекта на консолидацию памятного следа в тесте УРПИ без амнезирующего фактора. Наименьшее влияние на воспроизведение энграмм памяти, оказывает ламотриджин, при его введении количество животных с сохраненным навыком составило 90 % ( $p < 0,001$ ).

При изучении морфофункциональных характеристик сенсомоторной коры установлено, что введение профилактическим курсом ламотриджина (50 мг/кг), топирамата (100 мг/кг), вальпроата натрия (60 мг/кг) и габапентина (50 мг/кг) приводило к достоверному повышению плотности нейронных сенсомоторной коры. В исследовании впервые получены данные об иницировании апоптоза при коразоловом киндлинге и антиапоптотическом действии антиконвульсантов. Лидером по антиапоптотическому действию был ламотриджин.

Таким образом, установлено, что наибольшее негативное влияние на когнитивные процессы в эксперименте оказывает карбамазепин, а наиболее высоким нейропротективным и антиапоптотическим эффектом обладает ламотриджин. По антиапоптотическому действию противосудорожные препараты можно расположить в следующей последовательности: ламотриджин > вальпроат натрия > топирамат = габапентин > карбамазепин.

*Ключевые слова:* антиконвульсанты, сенсомоторная кора, нейропротективный эффект, коразоловый киндлинг

**Н. П. Шастун, В. І. Опришко, С. В. Павлов, Н. В. Бухтіярова**  
**Порівняльна оцінка антиконвульсантів різних груп на когнітивні процеси в нормі, морфофункціональні характеристики нейронів сенсомоторної кори та нейроапоптоз за умов коразолового кіндлінгу**

*Мета дослідження* – експериментальне вивчення впливу антиконвульсантів з різним механізмом дії на мнестичні функції в тесті умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) без амнезуючого фактора та морфофункціональні показники сенсомоторної кори в тварин на тлі коразолового кіндлінгу.

Встановлено, що введення внутрішньовенно карбамазепіну (125 мг/кг) негативно впливає на здатність до навчання тварин у тесті УРПУ, достовірно зменшуючи латентний період заходу в темний відсік при відтворенні навичку порівняно з контролем. Введення тваринам ламотриджину (50 мг/кг), габапентину (100 мг/кг), вальпроату натрію (155 мг/кг) і топірамату (304 мг/кг) не вплинуло негативно на консолидацію пам'ятного сліду в тесті УРПУ. Найменший вплив на відтворення

---

---

енграм пам'яті виявляє ламотриджин, при його введенні кількість тварин зі збереженим навиком складала 90 % ( $p < 0,001$ ).

При вивченні морфофункціональних змін сенсомоторної кори встановлено, що введення профілактичним курсом ламотриджину (50 мг/кг), топірамату (100 мг/кг), вальпроату натрію (60 мг/кг) і габапентину (50 мг/кг) призводило до достовірного підвищення щільності нейронів сенсомоторної кори. Вперше отримано дані щодо ініціювання апоптозу в разі коразолового кіндлінгу та антиапоптотичної дії антиконвульсантів. Лідером за антиапоптотичним ефектом був ламотриджин.

Таким чином, встановлено, що найнегативніший вплив на когнітивні процеси в експерименті виявляє карбамазепін, а найбільший нейропротективний ефект має ламотриджин. За антиапоптотичною дією протисудомні препарати можна розташувати в наступній послідовності: ламотриджин > вальпроат натрію > топірамат = габапентин > карбамазепін.

*Ключові слова: антиконвульсанти, сенсомоторна кора, нейропротективний ефект, коразоловий кіндлінг*

**N. P. Shastun, V. I. Oprishko, S. V. Pavlov, N. B. Buhtiarova**  
**Comparative assessment of different groups of anticonvulsants impact on cognitive processes in normal, morphological and functional characteristics of neurons of the sensorimotor cortex and neuroapoptosis under pentylenetetrazole-kindling**

*The purpose of the study* – experimental research of the effect of anticonvulsants with different mechanisms of action on cognitive function and morphometric changes in the sensorimotor cortex in animals due to pentylenetetrazole-kindling.

It was established that intragastrical introduction of carbamazepine (125 mg/ kg) adversely affects the learning ability of animals in the passive avoidance test, significantly reducing the latency period entrance into the dark compartment when playing skill compared to controls. Introduction of lamotrigine (50 mg/ kg), gabapentin (1000 mg/ kg), sodium valproate (155 mg/ kg) and topiramate (304 mg/ kg) did not affect negatively the consolidation of memorable track in the passive avoidance test. The smallest effect on reproduction memory engrams was influenced by lamotrigine; with its introduction the percentage of animals preserving skill was 90 % ( $p < 0,001$ ).

When researching the morphological changes in the sensorimotor cortex, it was established that the introduction of prophylactic course of lamotrigine (50 mg/kg), topiramate (100 mg/kg), sodium valproate (60 mg/kg) and gabapentin (50 mg / kg) led to a significant increase in the density of neurons in the sensorimotor bark. We first obtained data on initiation of apoptosis under pentylenetetrazole-kindling and anti-apoptosis effect of anticonvulsants. The leader of the anti-apoptosis effect was lamotrigine.

Thus, it was established that the greatest negative impact on cognitive processes in the experiment was caused by carbamazepine, and the highest neuroprotective effect has lamotrigine. For anti-apoptosis effect anticonvulsants can be arranged in the following order: lamotrigine > sodium valproate > topiramate = gabapentin > carbamazepine.

*Key words: anticonvulsants, sensorimotor cortex, neuroprotective effect, pentylenetetrazole-kindling*

---

*Надійшла: 03.04.2015 р.*

**Контактна особа:** Опришко В. І., доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки, ДУ «Дніпропетровська державна медична академія», буд. 9, вул. Дзержинського, м. Дніпропетровськ, 49600. Тел.: + 38 0 95 785 32 95.  
Електронна пошта: mailvalentina\_pharma@mail.ru