

**СТИМУЛЯЦИЯ АФФЕРЕНТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДКА МЕЗАТОНОМ ПОТЕНЦИРУЕТ
ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ И УСТРАНЯЕТ СЕДАТИВНОЕ
ДЕЙСТВИЕ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ У КРЫС
С КОРАЗОЛОВЫМ КИНДЛИНГОМ**

© С. Е. Сердюк,¹ В. Е. Гмиро,¹ О. С. Веселкина²

¹ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: gmiro2119@gmail.com

² ЗАО, «Вертекс», Санкт-Петербург, Россия

Вальпроат натрия при пероральном хроническом введении в высокой дозе 100—200 мг/кг подавляет развитие генерализованных клонико-тонических коразоловых киндлинговых судорог у 100 % крыс, но только у 33—57 % крыс предупреждает локальные клонические киндлинговые судороги. В указанных дозах вальпроат натрия вызывает сильную седацию. Комбинированное пероральное хроническое введение мезатона в пороговой самостоятельно неэффективной дозе 0.2 мг/кг и вальпроата натрия в высоких дозах 100 и 200 мг/кг потенцирует противосудорожное действие вальпроата натрия, так как предупреждает не только клонико-тонические киндлинговые судороги у 100 % крыс, но и клонические киндлинговые судороги у 86—100 % крыс, а также в 1.7—1.9 раза увеличивает противосудорожную активность вальпроата. Указанные комбинации вальпроата натрия с мезатоном не вызывают побочного седативного действия. В основе механизма потенцирования противосудорожного действия и устранения побочного седативного действия высоких доз вальпроата натрия лежит стимуляция афферентов слизистой оболочки желудка мезатоном.

Ключевые слова: вальпроат, мезатон, киндлинг, судороги, седация, афференты, вагус.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 100. № 1. С. 96—104. 2014

S. E. Serdyuk,¹ V. E. Gmiro,¹ O. S. Veselkina.² STIMULATION OF GASTRIC MUCOSA AFFERENTS BY PHENYLEPHRINE POTENTIATES ANTICONVULSIVE AND ELIMINATES SEDATIVE ACTION OF SODIUM VALPROATE IN THE PENTYLENETETRAZOL KINDLING MODEL IN RATS. ¹ Institute for Experimental Medicine of RAMS, St. Petersburg, Russia, e-mail: gmiro2119@gmail.com; ² Pharmaceutical company Vertex, St. Petersburg, Russia.

Sodium valproate after chronic intragastric administration in the high dose of 100—200 mg/kg eliminates generalized clonic-tonic pentylenetetrazol seizures in 100 % of rats, but only in 33—57 % of rats it prevents local clonic kindling seizures. Strong sedation is induced by the specified doses of sodium valproate. The combined oral chronic administration of phenylephrine in threshold, noneffective alone dose of 0.2 mg/kg and sodium valproate in high doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg potentiates anticonvulsive action of sodium valproate, because pre-

vents both clonic-tonic kindling seizures in 100 % of rats and clonic kindling seizures in 86—100 % of rats, and also it increases in 1.7—1.9 times anticonvulsive activity of valproate. The specified combinations of sodium valproate with phenylephrine do not produce the sedative side effect. The basis of the mechanism of potentiation of anticonvulsive action and elimination of sedative action of sodium valproate in high doses is the stimulation of gastric mucosa afferents by phenylephrine.

Key words: valproate, phenylephrine, kindling, seizures, sedation, afferents, vagus.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 100. N 1. P. 96—104. 2014

Коразоловый киндлинг — общепринятая хроническая модель эпилепсии височной доли у крыс, на которой исследуется влияние веществ на эпилептогенез и генерацию судорог в процессе развития киндлинга [8, 9, 18].

Вальпроат натрия является эталонным противоэпилептическим средством, которое при хроническом профилактическом введении у крыс и мышей максимально эффективно подавляет развитие генерализованных клонико-тонических коразоловых киндлинговых судорог, однако лишь у части животных предупреждает локальные клонические киндлинговые судороги [3, 11]. Недостатком вальпроата натрия является его сильное седативное действия в высоких терапевтических дозах [2, 5, 12—15].

Известно, что адреналин в пороговой дозе потенцирует противосудорожное действие диазепама в малой и средней дозе на модели острых коразоловых судорог без усиления его седативной активности в тесте «открытое поле» [1]. Мы предположили, что адреномиметик мезатон в пороговой, самостоятельно неэффективной дозе будет потенцировать противосудорожное действие и устранять побочное седативное действие вальпроата натрия в высоких терапевтических дозах при их комбинированном пероральном хроническом введении на модели коразолового киндлинга у крыс.

Цель работы — изучить влияние мезатона в пороговой дозе на противосудорожные и седативные эффекты вальпроата натрия.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180—200 г. В первый день эксперимента проводили тестирование чувствительности животных к однократному внутрибрюшинному введению коразола в минимально действующей дозе 60 мг/кг. Для дальнейших исследований отбирали крыс, у которых наблюдались клонические и клонико-тонические судороги (тяжесть 2—4 балла) в течение 30 мин после введения тестовой дозы коразола.

Для выработки коразолового киндлинга отобранным крысам вводили внутрибрюшинно коразол в субконвульсивной дозе 40 мг/кг через день с 3-го по 21-й день эксперимента. После каждого введения коразола в течение 30 мин наблюдали и фиксировали поведение животных. Конвульсивные проявления судорожной активности оценивали по шкале Racine: стадия 0 — отсутствие реакции; стадия 1 — лицевые автоматизмы, подергивание ушей и вибрисс; стадия 2 — конвульсивные волны, распространяющиеся вдоль оси туловища; стадия 3 — миоклонические судороги со вставанием; стадия 4 — клонические судороги с потерей позы; стадия 5 — повторные сильные клонико-тонические судороги; стадия 6 — тонические судороги и смерть животного [18]. Судороги стадии 1—3 являются локальными клоническими, а стадии 4—5 — генерализованными клонико-тоническими судорогами.

Полностью kindling-овые крысы демонстрируют не менее трех последовательных генерализованных судорог стадии 4—5 в течение трех последних введений коразола. Крысы считаются толерантными к kindling-у (крысы без kindling-а), если они демонстрируют стадию судорог ниже второй.

Для исследования влияния веществ на эпилептогенез kindling-овых судорог и развитие полного kindling-а используется профилактическая схема, когда вещество вводится хронически перед каждой инъекцией коразола в субконвульсивной дозе с 3-го по 21-й день эксперимента [8, 9, 18].

Экспериментальные группы

1. Контроль (вода дистиллированная, внутривентрикулярно) — 8 крыс.
2. Вальпроат натрия 100 мг/кг, внутривентрикулярно — 7 крыс.
3. Вальпроат натрия 200 мг/кг, внутривентрикулярно — 7 крыс.
4. Мезатон 0.2 мг/кг, внутривентрикулярно — 7 крыс.
5. Мезатон 1.0 мг/кг, внутривентрикулярно — 7 крыс.
6. Вальпроат натрия 100 мг/кг + мезатон 0.2 мг/кг, внутривентрикулярно — 7 крыс.
7. Вальпроат натрия 200 мг/кг + мезатон 0.2 мг/кг, внутривентрикулярно — 8 крыс.
8. Вальпроат натрия 100 мг/кг + мезатон 0.2 мг/кг + лидокаин 1 %, 1 мл, внутривентрикулярно — 7 крыс.
9. Вальпроат натрия 200 мг/кг + мезатон 0.2 мг/кг + лидокаин 1 %, 1 мл, внутривентрикулярно — 8 крыс.

Мезатон (фирма «Sigma») в дозе 0.2 и 1 мг/кг, вальпроат натрия (фирма «Sigma») в дозе 100 и 200 мг/кг, а также комбинации вальпроата в дозе 100 и 200 мг/кг с мезатоном в пороговой дозе 0.2 мг/кг вводили ежедневно перорально внутривентрикулярно, жестким металлическим зондом за 45 мин до введения коразола с 3-го по 21-й день эксперимента. Животным контрольной группы вводили внутривентрикулярно 1 мл дистиллированной воды за 45 мин до введения коразола с 3-го по 21-й день эксперимента.

В течение всего эксперимента для каждой дозы исследуемых веществ и контроля в группе из 7—8 крыс определяли среднюю тяжесть судорог в баллах, число и процент полностью kindling-овых крыс, а также число и процент крыс без kindling-а (тяжесть судорог менее 2 баллов).

Противосудорожное действие вальпроата натрия, мезатона, а также комбинации вальпроата натрия с мезатоном оценивали количественно на 21-й день kindling-а, т. е. после завершения введения веществ по профилактической схеме по уменьшению средней тяжести kindling-овых судорог по сравнению с контролем, а также по уменьшению числа полностью kindling-овых крыс и увеличению числа крыс без kindling-а в процентах по сравнению с контролем.

Для оценки седативного действия веществ использовался тест открытое поле (ОП) [1, 4]. В тесте ОП определяли локомоторную активность крыс. Животных помещали в центр квадратного освещенного поля (1 × 1 м) и в течение 3 мин регистрировали суммарное время ходьбы в секундах (горизонтальная активность), а также число вставаний на задние лапы (вертикальная активность). Регистрацию горизонтальной и вертикальной двигательной активности проводили у kindling-овых крыс на 21-й день эксперимента, через 40 мин после последнего введения исследуемого вещества, за 5 мин до введения коразола. Для количественной оценки локомоторной активности для каждой дозы исследуемого вещества рассчитывали среднюю горизонталь-

ную и вертикальную активность. Седативное действие вальпроата натрия, мезатона, а также комбинации вальпроата натрия с мезатоном в пороговой дозе оценивали по уменьшению средней горизонтальной и вертикальной активности в тесте ОП в процентах по сравнению с крысами контрольной группы на 21-й день эксперимента.

Для исследования роли афферентов слизистой оболочки желудка в механизме потенцирования мезатоном противосудорожного действия и устранения седативного действия вальпроата натрия с 3-го по 21-й день эксперимента вводили внутривентрикулярно 1%-ный раствор лидокаина (1.0 мл) за 30 мин до введения комбинации вальпроата натрия в дозе 100 и 200 мг/кг с мезатоном в дозе 0.2 мг/кг.

Данные опытов на модели коразолового kindlinga статистически обработаны с использованием тестов Фишера (частота kindlingовых судорог) и Манна—Уитни (тяжесть kindlingовых судорог). Данные опытов в тесте ОП статистически обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коразоловый kindling моделируется путем повторных введений крысам коразола в дозе, не вызывающей судорожных состояний. Такое воздействие вызывает постепенное повышение судорожной «готовности» мозга к действию конвульсанта. Это выражается в том, что недействующие ранее субконвульсивные дозы коразола вызывают судороги, тяжесть которых нарастает с течением времени и завершается генерализованным клонико-тоническим приступом у kindlingовых крыс [3, 18, 21].

Как видно из табл. 1, повторное (от 7 до 11 инъекций) внутрибрюшинное введение коразола в субконвульсивной дозе 40 мг/кг у крыс контрольной группы (внутрижелудочное ежедневное введение дистиллированной воды за 45 мин до введения коразола) к последнему 21-му дню эксперимента вызывало развитие kindlingовых судорог тяжестью от 3 до 5 баллов у всех 8 крыс, а полного kindlinga (повторных генерализованных клонико-тонических судорог тяжестью 4—5 баллов) у 6 из 8 крыс (75 % полностью kindlingовых крыс). Средняя тяжесть kindlingовых судорог у крыс контрольной группы на 21-й день эксперимента составляла 3.8 ± 0.9 балла.

Крысы контрольной группы за 5 мин до введения коразола на 21-й день эксперимента были высокоактивны в тесте открытое поле (средняя горизонтальная активность 15.6 ± 1.8 с, а средняя вертикальная активность 5.5 ± 0.6 стоек).

Вальпроат натрия является эталонным противоэpileптическим средством, которое при хроническом профилактическом введении у крыс и мышей максимально эффективно подавляет развитие генерализованных клонико-тонических коразоловых kindlingовых судорог, однако лишь у части животных предупреждает локальные клонические kindlingовые судороги [3, 11].

В настоящем эксперименте на 21-й день kindlinga вальпроат натрия при хроническом пероральном введении по профилактической схеме в высоких дозах 100 и 200 мг/кг в 1.5—1.9 раза по сравнению с контролем уменьшал среднюю тяжесть kindlingовых судорог ($p < 0.05$, табл. 1), а также соответственно на 86 и 100 % по сравнению с контролем уменьшал число полностью kindlingовых крыс ($p < 0.01$, табл. 1). В дозе 200 мг/кг вальпроат натрия достоверно на 57 % по сравнению с контролем уменьшал количество крыс без kindlinga, имеющих тяжесть судорог менее 2 баллов ($p < 0.05$, табл. 1).

Таблица 1

Влияние вальпроата натрия и мезатона на развитие коразолового киндлинга и тяжесть киндлинговых судорог у крыс

Вещество	Доза (внутриже- лудочно*), мг/кг	Общее число крыс в группе	Число полностью киндинговых крыс,** в скобках — % от общего количества крыс в группе	Число крыс без киндин- га,*** в скобках — % от общего количества крыс в группе	Средняя тяжесть киндинговых судорог, баллы****
Контроль (вода дистиллированная)	—	8	6 (75 %)	0 (0 %)	3.8 ± 0.9
Вальпроат натрия	100	7	1 (14 %)¹	2 (29 %)	2.6 ± 0.6
	200	7	0 (0 %)¹	4 (57 %)²	2.0 ± 0.5^2
Мезатон	0.2	7	4 (57 %)	0 (0 %)	3.5 ± 0.7
	1.0	7	2 (29 %)²	0 (0 %)	2.8 ± 0.4
Вальпроат натрия + мезатон	100	7	0 (0 %)¹	6 (86 %)¹	1.4 ± 0.3^2
	0.2				
Вальпроат натрия + мезатон	200	8	0 (0 %)¹	8 (100 %)¹	1.2 ± 0.3^2
	0.2				
Вальпроат натрия + мезатон + 1 мл 1%-го лидокаина*****	100	7	1 (14 %)¹	2 (29 %)	2.7 ± 0.5
	0.2				
Вальпроат натрия + мезатон + 1 мл 1%-го лидокаина*****	200	8	0 (0 %)¹	4 (50 %)²	2.2 ± 0.3^2
	0.2				

Примечание. *С 3-го по 21-й день за 45 мин до введения коразола в дозе 40 мг/кг. **Генерализованные клонико-тонические судороги тяжестью 4—5 баллов в течение трех последних введений коразола в субконвульсивной дозе 40 мг/кг, внутривенно. ***Клонические судороги тяжестью менее 2 баллов на 21-й день киндлинга. ****На 21-й день киндлинга. *****С 3-го по 21-й день за 30 мин до введения комбинации вальпроата натрия с мезатонем. ¹ $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ² $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вальпроат натрия в высокой дозе 200 мг/кг при пероральном профилактическом введении максимально эффективно подавляет развитие генерализованных клонико-тонических киндинговых судорог тяжестью 4—5 баллов (у 100 % крыс), но только у 57 % крыс предупреждает развитие локальных клонических киндинговых судорог тяжестью 2—3 балла.

Известно, что противосудорожное действие вальпроата натрия развивается только в высоких дозах 100—200 мг/кг, вызывающих побочное седативное действие, которое проявляется в существенном уменьшении горизонтальной и вертикальной двигательной активности в тесте ОП [14, 19]. Как видно из табл. 2, пероральное введение киндинговым крысам вальпроата натрия в высоких дозах 100 и 200 мг/кг на 21-й день эксперимента в тесте ОП достоверно ($p < 0.05$) по сравнению с контролем уменьшает горизонтальную активность соответственно в 4.3 и 6.9 раза, а вертикальную активность — в 4.6 и 7.9 раза. Следовательно, результаты экспериментов подтверждают наличие сильного седативного действия высоких доз вальпроата натрия в тесте ОП в последний день киндлинга.

Адреномиметик мезатон при хроническом пероральном введении по профилактической схеме в пороговой дозе 0.2 мг/кг на 21-й день эксперимента

Таблица 2

Влияние вальпроата натрия, мезатона и их комбинаций на поведение крыс в тесте открытое поле*

Вещество	Доза (внутри-желудоч-но**), мг/кг	Общее число крыс в группе	Средняя горизонтальная активность, с	Средняя вертикальная активность, стойки
Контроль (вода дистиллированная)	—	8	15.6 ± 1.8	5.5 ± 0.6
Вальпроат натрия	100	7	3.6 ± 0.7 ²	1.2 ± 0.3 ²
	200	7	2.5 ± 0.5 ¹	0.7 ± 0.2 ¹
Мезатон	0.2	7	15.3 ± 1.6	5.3 ± 0.6
	1.0	7	17.4 ± 1.9	5.8 ± 0.9
Вальпроат натрия + мезатон	100	7	13.8 ± 2.0	5.0 ± 0.7
	0.2			
Вальпроат натрия + мезатон	200	8	11.9 ± 1.8	4.4 ± 0.7
	0.2			
Вальпроат натрия + мезатон + 1 мл 1%-го лидокаина***	100	7	4.0 ± 0.7 ²	1.4 ± 0.3 ²
	0.2			
Вальпроат натрия + мезатон + 1 мл 1%-го лидокаина***	200	8	2.9 ± 0.6 ¹	0.9 ± 0.3 ¹
	0.2			

Примечание. *На 21-й день киндлинга. **С 3-го по 21 й день за 45 мин до введения коразола в дозе 40 мг/кг. ***С 3-го по 21-й день за 30 мин до введения комбинации вальпроата натрия с мезатоном. ¹ $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ² $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

слабо и недостоверно уменьшает число полностью киндлинговых крыс, а также практически не снижает среднюю тяжесть киндлинговых судорог по сравнению с контролем (табл. 1). Мезатон в более высокой дозе 1 мг/кг при хроническом пероральном введении на 21-й день эксперимента на 59 % ($p < 0.05$) уменьшает число полностью киндлинговых крыс, но недостоверно уменьшает среднюю тяжесть киндлинговых судорог по сравнению с контролем (табл. 1). В отличие от вальпроата натрия мезатон в обеих дозах лишен побочного седативного действия, так как не изменяет двигательной активности в тесте ОП у крыс (табл. 2).

Комбинированное хроническое пероральное введение вальпроата натрия в высоких дозах 100 и 200 мг/кг с мезатоном в пороговой дозе 0.2 мг/кг на 21-й день эксперимента вызывает максимальный противосудорожный эффект, невозможный при самостоятельном применении вальпроата, так как подавляет развитие не только генерализованных клонико-тонических коразоловых киндлинговых судорог у 100 % крыс, но и клонических киндлинговых судорог у 86—100 % крыс ($p < 0.01$, табл. 1), а также соответственно в 1.9 и 1.7 раза сильнее, чем сам вальпроат натрия в дозе 100 и 200 мг/кг уменьшает среднюю тяжесть коразоловых киндлинговых судорог ($p < 0.05$, табл. 1).

Как видно из табл. 2, пероральное введение вальпроата натрия в средней дозе 100 мг/кг и высокой дозе 200 мг/кг в комбинации с мезатоном в пороговой дозе 0.2 мг/кг на 21-й день эксперимента практически не вызывает седативного эффекта, так как горизонтальная и вертикальная активность в тесте открытое поле по сравнению с контролем уменьшается лишь на 10—20 % по сравнению с 84—87 % для самого вальпроата натрия (табл. 2). Следовательно-

но, мезатон в комбинации с вальпроатом натрия устраняет побочное седативное действие вальпроата натрия у крыс с коразоловым киндлингом.

Предварительная анестезия слизистой оболочки желудка 1%-ным раствором лидокаина у киндлинговых крыс с 3-го по 21-й день эксперимента полностью устраняет потенцирование мезатоном противосудорожного действия вальпроата натрия как в средней дозе 100 мг/кг, так и в высокой дозе 200 мг/кг в комбинации с мезатоном в пороговой дозе 0.2 мг/кг, так как противосудорожная активность указанных комбинаций снижается до первоначальной противосудорожной активности самого вальпроата натрия (табл. 1). Анестезия слизистой желудка 1%-ным раствором лидокаина у киндлинговых крыс с 3-го по 21-й день эксперимента практически полностью восстанавливает седативное действие вальпроата натрия в обеих дозах на 21-й день киндлинга, несмотря на его комбинированное введение с мезатоном (табл. 2).

Отсюда следует, что стимуляция афферентов слизистой желудка мезатоном не только потенцирует противосудорожное действие, но и устраняет побочное седативное действие вальпроата натрия в высоких дозах у крыс с коразоловым киндлингом.

Известно, что стимуляция желудочных вагусных афферентов адреналином в пороговой дозе потенцирует противосудорожное действие диазепама в малых и средних дозах при их комбинированном однократном внутримышечном введении на модели острых коразоловых судорог без усиления седативной активности диазепама в тесте открытое поле [1]. Мы полагаем, что адреномиметик мезатон, подобно адреналину при хроническом пероральном введении, потенцирует противосудорожное действие и одновременно устраняет побочное седативное действие вальпроата в высоких терапевтических дозах в результате стимуляции вагусных афферентов слизистой желудка у крыс с коразоловым киндлингом.

Установлено, что вальпроат подавляет эпилептогенез генерализованных киндлинговых судорог в результате усиления ГАМКергического торможения нейронов пирамид гиппокампа и коры, вызванного ингибированием ГАМК-трансаминазы и увеличением высвобождения ГАМК из терминалей. Однако вальпроат существенно не влияет на эпилептогенез клонических киндлинговых судорог, так как не ослабляет токсического действия глутамата при киндлинге [6, 7, 20].

Известно, что электрическая стимуляция вагуса устраняет дегенерацию нейронов гиппокампа, вызванную ишемией мозга, в результате подавления высвобождения эндогенного глутамата и ослабления эксайтотоксического действия глутамата после ишемии [10]. Можно предположить, что в основе потенцирования мезатоном противосудорожного действия вальпроата у крыс с коразоловым киндлингом лежит уменьшение токсического действия глутамата на нейроны гиппокампа и коры, вызванное стимуляцией афферентного вагуса под действием мезатона.

Известные противоэпилептические средства недостаточно эффективно устраняют клоническую фазу судорог у больных с темпоральной лобной эпилепсией даже в высоких дозах, вызывающих побочное седативное действие [5, 7, 16, 17]. Результаты настоящих экспериментов свидетельствуют, что комбинированное пероральное хроническое введение вальпроата натрия в высокой терапевтической дозе с мезатоном в пороговой дозе максимально эффективно подавляет эпилептогенез не только генерализованных клонико-тонических, но и локальных клонических киндлинговых судорог, а также устраняет побочное седативное действие вальпроата натрия.

Мы полагаем, что комбинированное применение мезатона в пороговой дозе с вальпроатом натрия и другими противоэпилептическими средствами в

высоких терапевтических дозах является наиболее эффективным и безопасным способом лечения эпилепсии височной доли, резистентной к действию противосудорожных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Сердюк С. Е., Гмиро В. Е. Стимуляция афферентов слизистой оболочки желудка адреналином потенцирует противосудорожное, но не седативное действие диазепама у крыс. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 98 (2) : 236—241. 2012.
- [2] Deckers C. L., Hekster Y. A., Keyser A., Lammers M. W., Meinardi H., Renier W. O. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? *Acta Neurol. Scand.* 95 (4) : 248—252. 1997.
- [3] Fischer W., Kittner H. Influence of ethanol on the pentylenetetrazol-induced kindling in rats. *J. Neural. Transm.* 105 (10—12) : 1129—1142. 1998.
- [4] Hughes R. N. Effects on open-field behavior of diazepam and buspirone alone and in combination with chronic caffeine. *Life Sci.* 53 (15) : 1217—1225. 1993.
- [5] Kennedy G. M., Lhatoo S. D. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs *CNS Drugs.* 22 (9) : 739—760. 2008.
- [6] Loscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Progr. Neurobiol.* 58 (1) : 31—59. 1999.
- [7] Loscher W., Leppik I. E. Critical re-evaluation of previous preclinical strategies for the discovery and the development of new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 50 (1—2) : 17—20. 2002.
- [8] Mehla J., Reeta K. H., Gupta P., Gupta Y. K. Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. *Life Sci.* 87 (19—22) : 596—603. 2010.
- [9] Morimoto K., Fahnestock M., Racine R. J. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progr. Neurobiol.* 73 (1) : 1—60. 2004.
- [10] Miyamoto O., Pang J., Sumitani K., Negi T., Hayashida Y., Itano T. Mechanisms of the anti-ischemic effect of vagus nerve stimulation in the gerbil hippocampus. *Neuroreport.* 14 (15) : 1971—1974. 2003.
- [11] Ohno Y., Ishihara S., Terada R., Serikawa T., Sasa M. Antiepileptogenic and anticonvulsive actions of levetiracetam in a pentylenetetrazole kindling model. *Epilepsy Res.* 89 (2—3) : 360—364. 2010.
- [12] Otsuki K., Morimoto K., Sato K., Yamada N., Kuroda S. Effects of lamotrigine and conventional antiepileptic drugs on amygdala- and hippocampal-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res.* 31 (2) : 101—112. 1998.
- [13] Perucca E., Aldenkamp A., Tallis R., Krämer G. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 184 : 28—37. 2006.
- [14] Rao S., Rajesh K. R., Joseph T. Effect of antiepileptic drugs valproic acid, carbamazepine and ethosuccimide on exploratory behaviour in mice. *Indian J. Exp. Biol.* 29 (2) : 127—130. 1991.
- [15] Roks G., Deckers C. L., Meinardi H., Dirksen R., van Egmond J., van Rijn C. M. Effects of polytherapy compared with monotherapy in antiepileptic drugs: an animal study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288 (2) : 472—477. 1999.
- [16] Rutecki P. A., Gidal B. E. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled: treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 3 (6S1) : 24—31. 2002.
- [17] Talati R., Scholle J. M., Phung O. P., Baker E. L., Baker W. L., Ashaye A., Kluger J., Coleman C. I., White C. M. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 32 (4) : 314—322. 2012.
- [18] Tirassa P., Costa N., Aloe L. CCK-8 prevents the development of kindling and regulates the GABA and NPY expression in the hippocampus of pentylenetetrazole (PTZ)-treated adult rats. *Neuropharmacology.* 48 (5) : 732—742. 2005.
- [19] Tomasiewicz H. C., Mague S. D., Cohen B. M., Carlezon W. A. Behavioral effects of short-term administration of lithium and valproic acid in rats. *Brain Res.* 1093 (1) : 83—94. 2006.

[20] Whitlow R. D., Sacher A., Loo D. D., Nelson N., Eskandari S. The anticonvulsant valproate increases the turnover rate of gamma-aminobutyric acid transporters. *J. Biol. Chem.* 278 (20) : 17 716—17 726. 2003.

[21] Wu X. H., Ding M. P., Zhu-Ge Z. B., Zhu Y. Y., Jin C. L., Chen Z. Carnosine, a precursor of histidine, ameliorates pentylentetrazole-induced kindled seizures in rat. *Neurosci. Lett.* 400 (1—2) : 146—149. 2006.

Поступила 27 XII 2012
После доработки 15 V 2013