

6. Абдуллаев Р. Зрушення в системі гемостазу компонентів синдрому системної запальної відповіді при туберкульозі легенів / Р. Абдуллаев, Г. Камінська, О. Комісарова // Лікар. – 2012. – № 2. – С. 24–28.

7. Palomino J. C. Tuberculosis 2007. Basic science to patient care, First Edition / J. C. Palomino, C. V. Leão, V. Ritacco. – Belgium ; Brazil ; Argentina, 2007. – 686 p.

8. Анализ безопасности противотуберкулезных препаратов / Ю. И. Фещенко, С. А. Черенко, В. И. Петренко [и др.] // Аптека. – 2008. – № 633 (12).

9. Роль системи гемостазу в формуванні деструкції при туберкульозі легких / Е. В. Корж, Л. Н. Родимова, Е. В. Дмитренко [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 70–72.

10. Ramage H. R. Comprehensive Functional Analysis of Mycobacterium tuberculosis Toxin-Antitoxin Systems: Implications for Pathogenesis, Stress Responses, and Evolution / H. R. Ramage, L. E. Connolly, J. S. Cox // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5, N 12. – P. e1000767.

REFERENCES

1. Prozorov A.A., Danilenko V.N. Micobacteria of a tubercular complex. *Uspekh sovremennoy biologii* 2011; 3: 227-243.

2. Bazhora Yu.I., Chesnokova M.M., Shishkin V.V. Evaluation of local homeostasis respiratory tuberculosis according to laser correlation spectroscopy moisture exhaled breath condensate. *Dosyagnennya blologiyi ta meditsiny* 2011; 1: 15-18.

3. Zdraevskaya O.N., Dyuk V.A., Emanuel V.L., Novik V.I., Banda S.B. Diagnostic significance of a laser correlative spectroscopy method at inflammatory and tumoral diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2006; 5: 21-33.

4. Bazhora Yu.I., Noskin L.A. Lazer-na korelyatsiyna spektroskopiya v meditsini [Laser correlative spectroscopy in medicine: monography]. Odesa, "Druk", 2002. 400 c.

5. Goriachkovskiy A.M. Klinicheskaya biochimia v laboratornoi diagnostike [Clinical biochemistry in laboratory diagnostic]. Odesa, *Ekologia* 2005. 616 p.

6. Abdullaev R., Kaminska G., Komissarova O. Alterations in system of hemostasis system inflammatory response syndrome components at pulmonary tuberculosis. *Vrach* 2012; 2: 24-28.

7. Palomino J.C. Tuberculosis. Basic science to patient care, First Edition. Ritacco. Belgium, Brazil, Argentina, 2007. 686 p.

8. Feshchenko Yu.I., Cherenko S.A., Petrenko V.I. Analysis of antituberculous preparations safety. *Apteka*, 2008; 633 (12).

9. Korzh E.V., Rodimova L.N., Dmitrenko E.V. Role of system of hemostasis in destruction formation at a pulmonary tuberculosis. *Ukrayinskiy pulmonologichniy zhurnal* 2006; 2: 70-72.

10. Ramage H.R., Connolly L.E., Cox J.S. Comprehensive Functional Analysis of Mycobacterium tuberculosis Toxin-Antitoxin Systems: Implications for Pathogenesis, Stress Responses, and Evolution. *PLoS Genet*, 2009, 5 (12): e1000767.

Надійшла 10.09.2013

УДК 577.112:159.963.23:615:24:544.137

Т. Л. Карасьова¹, Ж. М. Цапенко¹, О. В. Онуфрієнко², О. А. Шандра²

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В РЕАЛІЗАЦІЇ НЕЙРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНОГО АЗА-15-КРАУН-5 ЕТЕРУ

¹ Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,
² Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 577.112:159.963.23:615:24:544.137

Т. Л. Карасева¹, Ж. Н. Цапенко¹, О. В. Онуфриенко², А. А. Шандра²

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНОГО АЗА-15-КРАУН-5 ЭФИРА

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина,

² Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, Украина

Показано, что механизм действия соединения С-3 связан с активацией эффектов ГАМК-ергической системы, о чем свидетельствует увеличение содержания ГАМК в гомогенате головного мозга крыс и уменьшение ферментативной активности ГАМК-Т. В концентрации 10⁻⁵ М макрогетероцикл способен на 50 % снижать связывание ³H-ГАМК с мембранами фракции клеток головного мозга крыс. При сопоставлении противосудорожной активности соединения С-3 с эталонными препаратами оказалось, что ЕД₅₀ макроцикла по методу «антагонизма с коразолом» ниже на порядок ЕД₅₀ дифенилгидантоина и депакина.

Ключевые слова: краун-эфир, противосудорожная активность, связывание ³H-ГАМК, активность ГАМК-Т.

UDC 577.112:159.963.23:615:24:544.137

T. L. Karasyova¹, Zh. M. Tsapenko¹, O. V. Onufrienko², O. A. Shandra²

THE STUDY OF THE ROLE OF GABA-ERGIC SYSTEM IN REALIZATION OF NEUROTROPIC EFFECTS OF AZA-15-CROWN-5 ETHER DERIVATIVE

¹ O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

² The Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

The aim of the work is the investigation of the GABA-ergic system role and antiseizure effects in macroheterocycle C-3 neurotropic effects realization.



The experiments were performed on 3-month Wistar rats weighting 160–180 g and mice weighting 18–20 g.

The data obtained revealed that C-3 psychotropic activity characterizes by anticonvulsive activity wide spectrum appearance that is quite definite from compounds with nootropic activity. Macroheterocycle C-3 has also expressed anti-amnesic efficacy.

It was shown that mode of action of compound C-3 is due to the activation of GABA-ergic system, that confirmed by the increase of GABA content and the decrease of enzymatic activity of GABA-T in rats brain homogenate. The main effects of C-3 (anti-amnesic, anticonvulsant) are diminished by bicuculline. Compound C-3 in concentration of 10^{-5} M on 50% decreases the binding of ^3H -GABA with membrane fraction of rats brain cells. Compound C-3 is more effective by its anticonvulsant activity than that of reference drugs of depakine and diphenylhydantoin. One could conclude that one of the possible mechanism of macroheterocycle C-3 psychotropic effects realization is GABA molecule presence that could induce its direct interaction with brain GABA-ergic receptors.

Key words: crown-ether, anticonvulsant activity, binding ^3H -GABA, activity of GABA-T.

Сьогодні ноотропи набули широкого застосування у клінічній практиці для корекції порушень когнітивних функцій, що виникають унаслідок черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, порушень мозкового кровообігу, при гострій та хронічній втомі, стресі, зниженні розумової працездатності, екзогенних й ендогенних депресивних і астеничних станів [1].

Успішне застосування ноотропів у клінічній практиці стимулювало цілеспрямований пошук сполук цього ряду. У результаті нині група ноотропів налічує більше 100 препаратів, і список їх з кожним роком розширюється. Необхідність пошуку нових сполук ноотропної дії зумовлена недостатньою ефективністю, а також небажаними побічними ефектами наявних засобів. Одним із суттєвих недоліків відомих ноотропів, зокрема пірацетаму, є підвищення судомної готовності [2].

Перспективним підходом до цілеспрямованого створення нейротропних засобів є кон'югація речовин, що характеризуються фармакологічною активністю (амінокислоти та пептиди), з мембраноактивними макрогетероциклами. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) — головний гальмівний нейромедіатор у ссавців. Відомо, що дія багатьох протисудомних препаратів зумовлена підвищенням активності ГАМК-ергічної системи [3]. У пошуках нових препаратів ноотропної дії була синтезована сполука N-(γ -амінобутирил-1-аза-

4,7,10,13-тетраоксациклопентадекану гідрохлорид (С-3), в якому з макроциклом ковалентно з'єднана ГАМК (рис. 1).

Як показали наші попередні дослідження, С-3, поряд з вираженою ноотропною дією, характеризується також вираженими антиамнестичними, протигіпоксичними, анксиолітичними й іншими ефектами [4]. Оскільки функціональною фармакофорною групою в макрогетероциклі С-3 є залишок ГАМК, можна припустити залучення ГАМК-ергічної системи в реалізацію дії цієї сполуки.

Метою даної роботи є вивчення протисудомних властивостей та ролі ГАМК-ергічної системи у реалізації нейротропних ефектів макрогетероциклу С-3.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 160–180 г 3-місячного віку і на мишах масою 18–20 г з віварію Одеського національного медичного університету. Тварин утримували у стандартних умовах віварію на повноцінній дієті. Сполука С-3 і препарат порівняння пірацетам розчиняли у фізіологічному розчині та вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) дозами 25, 400 мг/кг відповідно за 30–60 хв до початку експерименту. Тваринам контрольної групи вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. Дію речовин досліджували при одноразовому та хронічному (7 днів) введенні. Протисудомну активність спо-

лук вивчали за методом «антагонізму з коразолом» (100–120 мг/кг, підшкірно), зі стрихніном (1–2 мг/кг, підшкірно). Здатність С-3 запобігати тонікоекстензорному нападу — з використанням максимального електрошоку (МЕШ) [5].

З метою нейрофармакологічного аналізу були використані коразол (70 мг/кг, за 30 хв до досліду) та бікукулін (1 мг/кг) — обидва підшкірно. Антиамнестичну властивість досліджували на моделі умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) з нанесенням МЕШ [6].

Показниками метаболізму ГАМК служили вміст ГАМК, активність ферментів глутаматдекарбоксилази (ГДК) у 10 % гомогенаті і ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) у мітохондріях головного мозку [7]. Ферментативну активність ГДК і ГАМК-Т визначали за нагромадженням ГАМК і глутамінової кислоти відповідно. Розділення амінокислот здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Силуфол-254 у системі фенол-вода (80 : 20). Вплив константи інгібування на зв'язування ^3H -ГАМК з препаратами мембран, виділених з мозку тварин, досліджували за методикою, яка описана в роботі [8]. Статистичну обробку проводили з використанням t-критерію

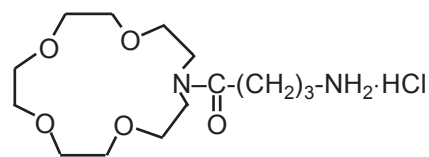


Рис. 1. Гамма-аміномасляна кислота



достовірності Стьюдента і непараметричного критерію (U) Манна — Уїтні [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Ми провели оцінку протисудомної дії сполуки С-3 за методиками «антагонізму з коразолом», стрихніном і МЕШ. Сполуку С-3 досліджували у порівнянні з відомими протисудомними засобами: дифенілгідантоїном і вальпроєвою кислотою (табл. 1).

Як показали проведені дослідження, сполука С-3 проявляє виразні протисудомні властивості. Так, макрогетероцикл дозою 25 мг/кг здатний запобігати клоніко-тонічним судомам і загибелі 50 % тварин, викликаних введенням коразолу. Установлено, що сполука С-3 дозою 32 мг/кг виявляє антагоністичну дію і до стрихніну, яка проявляється у захисті 50 % тварин від загибелі, викликаній цією судомною речовиною. Слід відзначити також протисудомний ефект краун-ефіру за антагонізмом до МЕШ. Так, якщо у контрольній групі під впливом МЕШ загинуло 90 % тварин, то на тлі сполуки С-3 (1 мг/кг) — тільки 50 %.

При порівнянні протисудомної активності сполуки С-3 з еталонними препаратами виявилось, що показник ED_{50} макроциклу за антагонізмом з коразолом нижчий на порядок ED_{50} дифенілгідантоїну і вальпроєвої кислоти (депакіну). Протисудомна активність макроциклу за антагонізмом зі стрихніном на порядок нижча, ніж у дифенілгідантоїну, а С-3 проявляє значно виражений антагонізм з МЕШ. Величина ED_{50} макроциклу на порядок нижча, ніж у дифенілгідантоїну і вальпроєвої кислоти й на порядок нижча, ніж у вальпроєвої кислоти з цього прояву дії (див. табл. 1).

Таким чином, особливістю психотропної дії С-3 є наявність у нього, на відміну від ноотропних препаратів, виразних про-

Протисудомна активність С-3 порівняно з дифенілгідантоїном і вальпроєвою кислотою, ED_{50} , мг/кг

Методика	С-3	Дифенілгідантоїн	Вальпроєва кислота
Антагонізм з коразолом	25,0 (19,6–31,4)	149,8 (128–175)	210 (184,2–239,4)
Антагонізм зі стрихніном	32,6 (23,8–42,4)	235 (221–249)	—
Запобігання за умов судом МЕШ	1,0 (0,6–1,42)	12,8 (10,8–15,1)	280 (252–310,8)

тисудомних властивостей, причому спектр протисудомної активності такий же широкий, як і у протисудомних засобів.

Для вивчення впливу С-3 на збереження УРПУ тваринам перед початком експерименту вводили досліджувані сполуки. Після закінчення вироблення рефлексу наносили електрошок, після якого тваринам вводили бікукулін (рис. 2).

Згідно з наведеними даними, макрогетероцикл має виражений антиамнестичний ефект, про що свідчить збільшення часу перебування тварин у безпечному відсіку в

3,4 рази порівняно з контролем при відтворенні рефлексу через 24 год. Введення бікукуліну усувало антиамнестичну дію С-3. Вплив макрогетероциклу на вміст ГАМК у мозку й активність ферментів її обміну (ГДК і ГАМК-Т) вивчали при одноразовому та хронічному його застосуванні. Як разове, так і курсове введення С-3 призводило до збільшення вмісту ГАМК на 40,6 і 24 % відповідно (рис. 3). За умов одноразового введення пірацетаму не зареєстровано змін її вмісту, тимчасом як після 7-денного введення препарату вміст ГАМК

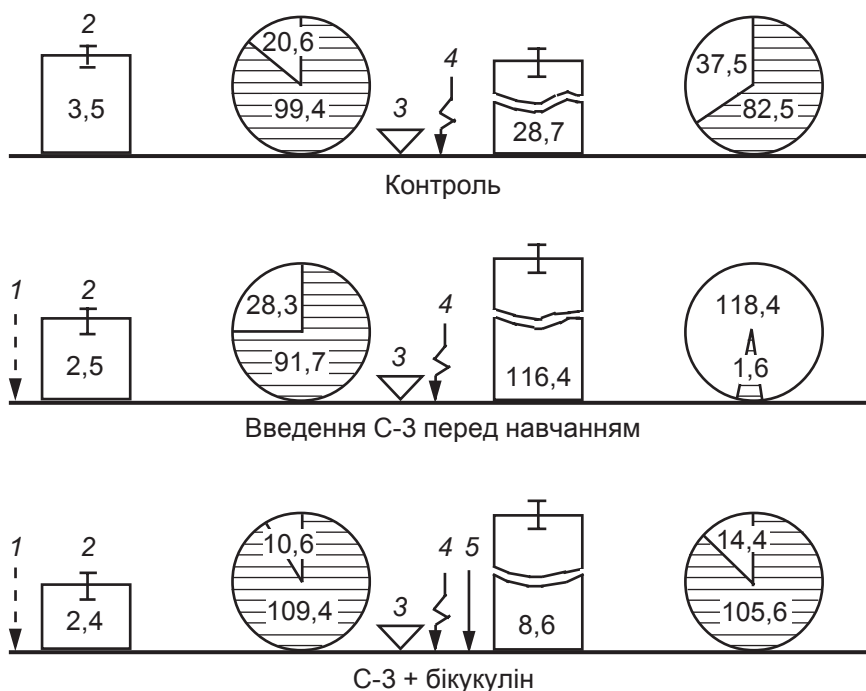


Рис. 2. Вплив бікукуліну (1 мг/кг) на антиамнестичний ефект сполуки С-3 (20 мг/кг) на моделі умовної реакції пасивного уникнення на щурах: 1 — введення С-3; 2 — латентний час рефлексу; 3 — навчання; 4 — максимальний електрошок; 5 — введення бікукуліну

зріс на 55,6 %. Як впливає з даних, наведених у табл. 2, і одноразове, і хронічне введення С-3 призводить до достовірного зниження активності ферменту ГАМК-Т. Пірацетам при одноразовому введенні не впливав на ГАМК-Т, однак хронічний вплив призводив до істотного зниження її активності.

Слід зазначити, що обидва препарати не впливали на активність ферменту синтезу ГАМК ГДК (як при разовому, так і хронічному застосуванні).

Як відомо, вміст ГАМК у мозку помітно змінюється під впливом факторів зовнішнього середовища і низки фармакологічних агентів, у тому числі і ноотропних препаратів. Ці коливання рівня ГАМК більше залежать від активності ГАМК-Т, ніж від активності ГДК, і ГАМК-Т є більш чутливим ферментом для впливів, ніж ГДК. Цим, на нашу думку, пояснюється відсутність зростання активності ГДК як після введення пірацетаму, так і сполуки С-3. Аналізуючи отримані у цій серії експериментів дані, можна зробити висновок, що однією з причин збільшення вмісту ГАМК при введенні С-3 та пірацетаму є пригнічення активності ГАМК-Т, що призводить до переважного збільшення процесів її синтезу над переамінуванням.

У нашому випадку С-3 усуває коразолові судоми, збільшує рівень ГАМК і знижує активність ГАМК-Т. Це узгоджується з даними про те, що в більшості випадків агенти, які викликають підвищення рівня ГАМК у мозку, характеризуються протисудомною дією [9; 10]. В основному вони пригнічують активність ГАМК-Т, що підтверджується нашими результатами з вивчення впливу макрогетероциклів (С-3) на обмін ГАМК. Слід зазначити, що обидві речовини надають подібного впливу на компоненти ГАМК-ергічної системи, однак С-3 має більш виражену дію, оскільки він є ефектив-

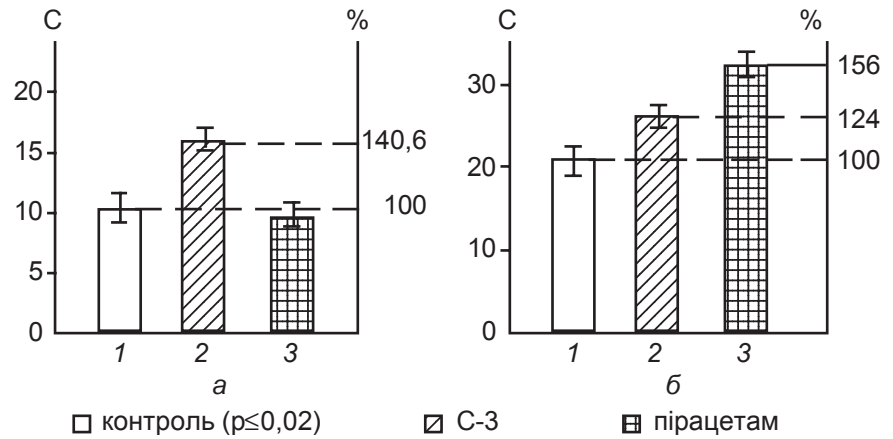


Рис. 3. Вміст ГАМК (С; кмоль ГАМК/г ткани) у гомогенаті головного мозку щурів при гострому (а) та повторному (б) введенні сполуки С-3

Таблиця 2

Зміна активності ферментів «шунта» ГАМК при введенні С-3 та пірацетаму (p<0,05, n=18)

Введення	Контроль	С-3	Пірацетам
Активність ГАМК-Т мітохондрій, мкмоль глутамінової кислоти/(мг білка·год)			
Одноразове	2,12±0,23	1,89±0,12*	1,96±0,25
Повторне	2,13±0,20	0,85±0,03*	1,70±0,19*
Активність ГДК гомогенату, мкмоль ГАМК/(мг кислоти·мг білка·год)			
Одноразове	0,48±0,06	0,40±0,03	0,41±0,04
Повторне	0,33±0,02	0,35±0,01	0,35±0,02

Примітка. * — вірогідність щодо контролю при p<0,05; n — кількість тварин у кожній групі.

ним навіть за умов одноразового застосування в значно меншій (у 16 разів) дозі, ніж пірацетам. Наявність у структурі сполуки С-3 залишку ГАМК дозволила припустити, що одним із шляхів реалізації психотропних ефектів С-3 є безпосередня взаємодія з ГАМК-рецепторами головного мозку. З метою з'ясування такої можливості були проведені дослідження впливу С-3 на специфічне зв'язування ³H-ГАМК з ГАМК-рецепторами мембран, виділених з неокортексу головного мозку щурів. Для цього мембранні препарати інкубували з ³H-ГАМК (у концентрації 5·10⁻⁸ М) у присутності неміченої ГАМК або С-3, узятих в різних концентраціях (від 10⁻⁹ до 10⁻⁴ М). Як впливає з наведених на рис. 4 даних, немічена ГАМК витісняє ³H-ГАМК на 50 % у концентрації 5,6·10⁻⁸ М. Сполука С-3 також гальмує

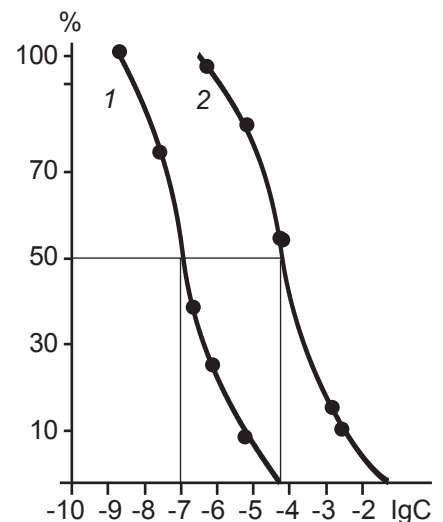


Рис. 4. Вплив ГАМК (1) і С-3 (2) на зв'язування ³H-ГАМК з рецепторами мембранних препаратів, виділених з неокортексу головного мозку щурів. За віссю абсцис — логарифм концентрації доданок у середовище інкубації сполук; за віссю ординат — частка пов'язаної з рецепторами ³H-ГАМК у відсотках від максимальної (за відсутності добавок)



зв'язування ^3H -ГАМК у діапазоні концентрацій 10^{-7} – 10^{-4} М, причому IC_{50} становила 10 мкМ.

На нашу думку, в основі виявленої здатності макрогетероциклів гальмувати зв'язування ^3H -ГАМК лежить механізм конкуренції за місця зв'язування. При цьому слід констатувати, що С-3 характеризується меншою спорідненістю до рецептора, що зумовлено, мабуть, стеричними утрудненнями процесу зв'язування через наявність у структурі молекули гетероциклічного фрагмента. Не слід однак виключати і можливість того, що гальмування зв'язування ГАМК з рецепторами зумовлено, частково, неспецифічними взаємодіями мембраноактивного макрогетероциклу з мембранним макрооточенням ГАМК-А рецепторного комплексу, що призводить до зміни його конформації, а отже, і спорідненості до ГАМК.

Висновки

1. Показано, що механізм дії краун-ефіру пов'язаний з активацією ефектів ГАМК-ергічної системи, про що свідчить збільшення вмісту ГАМК у гомогенаті головного мозку щурів і зменшення ферментативної активності ГАМК-Т.

2. Виявлено, що основні ефекти С-3 (антиамнестичний, протисудомний) усуваються бікукуліном. У концентрації 10^{-5} М С-3 на 50 % знижує зв'язування ^3H -ГАМК з мембранною фракцією клітин мозку щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ahmed H. Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors / H. Ahmed, E. Robert // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 2197–2303.

2. Исследования противосудорожных агентов: достижения и перспективы / Ш. Пандей, Ш. Шукла, Д. Пандей [и др.] // *Успехи химии.* – 2011. – Т. 80 (2). – С. 199–208.

3. Margineanu G. Systems biology impact on antiepileptic drugs discovery

/ G. Margineanu // *Epilepsy Research.* – 2012. – Vol. 98. – P. 104–115.

4. Пат. 7121 Україна, МКИ С 07 Д 273/01. N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан гідрохлорид, що має антиамнестичну, антигіпоксичну та протисудомну активність / О. В. Богатський, М. Г. Лук'яненко, Т. О. Вороніна [та ін.] / заявл. 01.06.84; опубл. 30.06.95, Бюл. № 2. – 8 с.

5. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, Т. А. Островская ; под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – С. 308–320.

6. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт усиливает противосудорожную активность вальпроата у мышей / Е. В. Кравченко, И. В. Понтелеева, С. С. Трофимов [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т. 72, № 6. – С. 15–17.

7. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. И. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 272 с.

8. Жулин В. В. Особенности связывания ^3H -мусцимола мембранами неокортекса крыс, перенесших воздействие этанола в пренатальном периоде / В. В. Жулин, А. Л. Заблудовский // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1988. – № 10. – С. 460–461.

9. Loscher W. Critical review of current animal model of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drug / W. Loscher // *Seizure.* – 2011. – N 20. – P. 359–368.

10. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // *The Lancet Neurology.* – 2011. – Vol. 10, Is. 5. – P. 446–456.

REFERENCES

1. Ahmed H, Robert E. Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *J. Med. Chem* 2010; 53: 2197-2303.

2. Pandei Sh., Shukla Sh., Pandei D., Srivastova R.S. Studies of anticonvulsant agents: achievements and prospects. *Uspekhi khimii* 2011; 80 (2): 199-208.

3. Margineanu G. Systems biology impact on antiepileptic drugs discovery. *Epilepsy Research* 2012; 104-115.

4. Pat. 7121 Ukraine, MKI C 07 D 273/01. N-(γ -aminobutiril)-1-aza-4,7,10,13-tetraoksatsiklopentadekan gidrokhlorid, shcho maie antiamnesticynu, antigipoksychnu ta pronyusodomnu aktyvnyist.

A.V. Bogatsky, N.G. Lukianenko, T.A. Voronina, N.Ya. Golovenko, T.L. Garibova, T.L. Karasova, S.E. Timofeieva, S.S. Basiuk, A.A. Valdman, S.B. Sereidenin, Yu.A. Aleksandrovskiy B.I. Lyubimov (Ukraine). *Zayavl.* 01.06.84; *Opubl.* 30.06.95; *Byul.* № 2: 8 p.

5. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doclinicheskomu) izucheniu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents], ed. by R.U. Khabriev. Moscow, Meditsina-Publ., 2005. 320 p.

6. Kravchenko Ye.V., Pontielliiva I.V., Trofimov S.S., Lapa V.I., Ostrovskaya R.U., Voronina T.A. The original nootropic and neuroprotective drug Noopept increases anti-seizure activity of valproate in mice. *Ekspirim. i klin. farmakologia* 2009; 72 (6): 15-17.

7. Prokhorova I.P. *Metody biokhimiicheskikh issledovaniy (lipidnyi i energeticheskiy obmen)* [Methods of biochemical studies (lipid and energetic exchange)]. Leningrad, Leningrad univer. Publ. House, 1982. 272 p.

8. Zhulin V.V., Zabrudovskiy A.L. Features of the binding of ^3H -muscimol membranes of rat neocortex undergoing effect of ethanol in the prenatal period. *Byull. eksper. biol. i med.* 1988; 10: 460-461.

9. Loscher W. Critical review of current animal model of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drug. *Seizure* 2011; 20: 359-368.

10. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The Lancet Neurology* 2011; 10 (5): 446-456.

Надійшла 16.08.2013

