

УЧАСТЬ ГАМК-ЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДІЇ ТОПІРАМАТУ ТА ЛАМОТРИДЖИНУ

О. Д. МОВЧАН

*Відділ нейрофармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
м. Київ, Україна; вул. Ежена Потьє, 14, м. Київ, Україна, 03680;
e-mail: elenapharm2012@mail.ua.*

Робота присвячена вивченню змін у функціонуванні ГАМК-ергічної системи мозку, які призводять до формування толерантності до дії протисудомних препаратів нового покоління. Експериментальні дослідження проведені на нелінійних білих мишах масою 18-20 г та білих щурів масою 180-200 г. Використані протисудомні препарати в дозах: ламотриджин - 30 мг/кг, топірамат – 300 мг/кг. Препарати вводили внутрішньоочеревинно (в/о) за 1 год до проведення експерименту. Для формування толерантності до дії антиконвульсантів препарати вводили щоденно протягом 14 днів. На тлі сформованої толерантності порівнювали вплив досліджуваних антиконвульсантів на ефекти блокатора синтезу ГАМК – тіосемікарбазиду (20 мг/кг, в/о) та визначали вміст ГАМК в лівій і правій півкулях головного мозку толерантних і нетолерантних до дії антиконвульсантів білих щурів за допомогою тонкошарової хроматографії. Топірамат при введенні білим мишам попередує розвиток тіосемікарбазидних судом у 100 % випадків, а ламотриджин - у 60 %. При введенні топірамату толерантним до дії цього антиконвульсанта тваринам його протисудомна активність не проявляється. При введенні ламотриджину тваринам, у яких попередньо була сформована толерантність до вказаного препарату, розвиток тіосемікарбазидних судом спостерігався в 75 % випадків. Досліджувані антиконвульсанти через 1 год після введення достовірно підвищують рівень ГАМК у тканинах головного мозку білих щурів. При цьому, топірамат і ламотриджин виявляють домінуючу дію на праву півкулю мозку в плані його впливу на вміст ГАМК. У інтактних тварин (контрольна група) і у толерантних тварин до дії як топірамату, так і ламотриджину рівень ГАМК у тканинах головного мозку суттєво не відрізнявся. Отримані дані свідчать про те, що під впливом антиконвульсантів (топірамат, ламотриджин) змінюються специфічні ефекти селективного антагоніста ГАМК-ергічної системи мозку – тіосемікарбазиду: антагоністична дія протисудомних засобів по відношенню до тіосемікарбазиду нівелюється при формуванні толерантності до досліджуваних антиконвульсантів. Топірамат та ламотриджин активують нуль ГАМК, про що свідчить значне підвищення її кількості в тканинах головного мозку. В плані збільшення вмісту ГАМК топірамат та ламотриджин домінують діють на праву півкулю мозку. Отже, ГАМК-ергічна ланка синаптичної передачі в нейронах центральної нервової системи бере участь у механізмах формування толерантності до дії антиконвульсантів.

Ключові слова: топірамат, ламотриджин, толерантність, фармакорезистентність, ГАМК-ергічна система

Вступ. Епілепсія протягом багатьох років продовжує залишатися до кінця не вирішеною медичною та соціальною проблемою. На це захворювання страждають мільйони людей в усіх країнах світу (Карлов, 2008; Shorvon, 2009; Alexopoulos, 2013). Сучасні досягнення в епілептології, розширення арсеналу протиепілептичних препаратів за останні роки суттєво не вплинуло на загальну картину захворювання. Майже у 30 % хворих на епілепсію напади або зовсім не піддаються терапевтичній корекції (Mann, Pons, 2008; Vodalía et al., 2013), або їх ефективність з часом знижується.

Розв'язання проблеми фармакорезистентності потребує розуміння патофізіологічних механізмів її формування. Протягом останнього десятиріччя ряд фундаментальних та інноваційних клінічних досліджень відкрив нові

підходи до розуміння механізмів епілептогенезу (Goldberg, Coulter, 2013), проте сучасні можливості терапії епілепсії не зменшують актуальності проблеми.

Патогенез судомних нападів зумовлений гіперсинхронізацією потенціалів дії, пов'язаних з порушеннями в різних ланках синаптичної передачі. При цьому спостерігається недостатність гальмівного контролю, а також підвищення функціональної активності ендогенної системи збуджуючих амінокислот. Однією з важливих гальмівних систем є ГАМК-ергічна. Її медіатор – γ -аміномасляна кислота - виконує в організмі функцію інгібуючого медіатора центральної нервової системи. При викиді ГАМК в синаптичну щілину відбувається активація іонних каналів ГАМК_A- та ГАМК_C-рецепторів, що призводить до інгібування нервового імпульсу.

ГАМК-ергічна система є фармакологічною мішенню для так званих стандартних протиепілептичних препаратів (ПЕП) – барбітуратів (фенобарбіталу, примідону), бензодіазепінів (нітразепаму, клоназепаму, діазепаму, клобазаму, лоразепаму). Ці сполуки є позитивними алостеричними модуляторами ГАМК_A-рецепторів, тобто при зв'язуванні цих препаратів з ГАМК_A-рецепторами відбувається посилення хлорних потоків через хлорний канал всередину нейронів (Громов та ін., 2005). Проте, застосування вказаних препаратів ускладнюється небажаними побічними реакціями: снодійною дією, зниженням концентрації уваги, погіршенням пам'яті тощо (Болдырева, Ермаков, 2008).

З огляду на вищезазначене спостерігається все зростаючий інтерес науковців та клініцистів до ПЕП нового покоління, зокрема ламотриджину та топірамату, які доступні в Україні. Вони характеризуються більшою ефективністю порівняно з ПЕП попередніх поколінь, більш сприятливими характеристиками безпеки та можливим потенціалом для подолання фармакорезистентності при їх застосуванні у вигляді як моно-, так і дуотерапії.

Механізм дії ламотриджину (6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діаміну) точно не відомий. Вважається, що він блокує вольтажзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригнічує надлишкове вивільнення глутамату. Топірамат (2,3-4,5-біс-О-ізопропіліден-бета-D-фруктопіранози сульфамат) належить до класу сульфатзаміщених моносахаридів. Його протиепілептична активність зумовлена низкою властивостей, зокрема підвищенням частоти активації ГАМК_A-рецепторів, збільшенням ГАМК-індукованого потоку іонів хлору всередину нейрона, потенціюванням гальмівної ГАМК-ергічної передачі.

Проте до цього часу не з'ясована участь ГАМК-ергічної системи в розвитку толерантності до протисудомних засобів нового покоління (ламотриджин, топірамат), зокрема зміни рівня ГАМК у мозку, що і зумовило мету дослідження.

Матеріали та методи досліджень.

Експериментальні дослідження проведені на нелінійних білих мишах масою 18-20 г та білих щурах масою 180-200 г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс». Утримання та робота з тваринами проводилися відповідно до протоколів «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою» (Кожем'якін та ін., 2002; European convention, 1986) з дозволу Комісії з біоетики ДУ «Інститут

фармакології та токсикології НАМН України». В процесі проведення дослідів усі регламентовані процедури щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами та їх використання в експерименті були належним чином дотримані.

При проведенні експериментальних досліджень використовувалися протисудомні препарати нового покоління в ефективних протисудомних дозах: ламотриджин - 30 мг/кг, топірамат – 300 мг/кг (Гацура, 1974; Macdonald, Meldrum, 1995). Препарати вводили внутрішньоочеревинно (в/о) за 1 год до проведення експерименту. Для формування толерантності до дії антиконвульсантів препарати вводили щоденно протягом 14 днів. На тлі сформованої толерантності, тобто на 15-й день, в дослідях на мишах порівнювали вплив досліджуваних антиконвульсантів на ефекти блокатора синтезу ГАМК – тіосемікарбазиду (20 мг/кг, в/о) та визначали вміст ГАМК в лівій і правій півкулях головного мозку толерантних і нетолерантних до дії антиконвульсантів білих щурів за допомогою тонкошарової хроматографії (Прохорова, 1982).

Статистична обробка даних досліджень проводилася з використанням t-критерію Ст'юдента за допомогою програми STATISTICA 6.0. Достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$ (Халафян, 2007; Лапач и др., 2001).

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що топірамат (300 мг/кг, в/о) при введенні білим мишам попереджує розвиток тіосемікарбазидних судом у 100 % випадків, а ламотриджин (30 мг/кг, в/о) - у 60 %, тобто у 40 % тварин спостерігалися конвульсії (табл. 1,2). При введенні топірамату толерантним до дії цього антиконвульсанта тваринам його протисудомна активність не проявляється (табл. 1). У зв'язку з тим, що судомна дія тіосемікарбазиду обумовлена зниженням синтезу ГАМК, можна припустити про те, що в механізмі формування толерантності до топірамату задіяні біохімічні процеси, пов'язані з обміном ГАМК.

При введенні ламотриджину тваринам, у яких попередньо була сформована толерантність до вказаного препарату, розвиток тіосемікарбазидних судом спостерігався в 75 % випадків (табл. 2). Зниження протисудомної активності ламотриджину у толерантних тварин майже в 2 рази порівняно з нетолерантними може свідчити про те, що зміни в механізмах синтезу ГАМК частково беруть участь у формуванні толерантності при тривалому введенні даного протисудомного препарату. Фармакотерапевтична резистентність може реєструватися і при зниженні рівня ГАМК у толерантних тварин у порівнянні з нетолерантними.

Таблиця 1.
Протисудомна активність топірамату
в моделі тіосемікарбазидних судом у
нетолерантних тварин і тварин, толерантних до
дії ламотриджину

Умови досліджу	Кількість тварин з наявністю тіосемікарбазидних судом/кількість тварин у досліді	Кількість тварин з наявністю тіосемікарбазидних судом, %
Тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о (контроль)	10/10	100
Топірамат, 300 мг/кг, в/о + тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о	0/10	0
Топірамат, 300 мг/кг, в/о, введений толерантним тваринам + тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о	8/8	100

Table 1.
Anticonvulsant activity of topiramate in a mouse model
of thiosemicarbazide-induced convulsion in animals
tolerant to the action of lamotrigine and intolerant
animals

Досліджувані антиконвульсанти через 1 год після введення достовірно підвищують рівень ГАМК у тканинах головного мозку білих щурів (табл. 3).

При введенні топірамату нетолерантним тваринам рівень ГАМК підвищується в лівій півкулі в 3,85 рази, в правій – 6,76 рази, порівняно з інтактними тваринами, що зумовлює переважання гальмівних реакцій з боку ЦНС (табл. 3). При цьому, топірамат виявляє домінуючу дію на праву півкулю в плані його впливу на вміст ГАМК.

Ламотриджин при введенні нетолерантним білим щурам призводить до збільшення ГАМК в тканинах головного мозку порівняно з контролем. У лівій півкулі рівень ГАМК підвищується в 2,86 рази, в правій – в 4,75 рази. При аналізі міжпівкульної дії ламотриджину виявилось, що препарат домінують діє на праву півкулю мозку в плані збільшення вмісту ГАМК (табл. 3).

У інтактних тварин (контрольна група) і у толерантних тварин до дії як топірамату, так і ламотриджину рівень ГАМК у тканинах головного мозку суттєво не відрізнявся.

Одержані результати доповнюють дані, опубліковані в літературі. Відомо, що ПЕП-

резистентні щурі відрізняються від чутливих щурів експресією субодиноць ГАМК_A-рецептора на щурячій моделі скроневої епілепсії (Schmidt, Löscher, 2005; Bethmann et al., 2008). Тому було зроблено припущення, що генетичні варіації в субодиноцях ГАМК_A-рецептора можуть бути залучені до процесу формування резистентності до ПЕП (Remy, Beck, 2006).

Стосовно агоністів ГАМК_A-рецепторів, зниження активності таких речовин було описано в хронічній пілокарпіновій моделі епілепсії (Remy, Beck, 2006). ГАМК_A-рецептори гранулярних клітин, що містяться в зубчастій звивині гіпокампу, виявили знижену чутливість до препаратів, що діють на бензодіазепіновий рецепторний сайт (Remy, Beck, 2006). Зміни в ГАМК-ергічній системі, що відбуваються протягом епілептогенезу, можуть призвести до лікарської резистентності. Прогресуючий розвиток фармакорезистентності під час індукованого пілокарпіном епілептичного статусу відбувається паралельно зі змінами функціональних властивостей гранулярних клітин зубчастої звивини ГАМК_A-рецепторів (Schmidt, Löscher, 2005).

Дані щодо інших моделей епілепсії у науковій літературі відсутні.

Таблиця 2.
Протисудомна активність ламотриджину
в моделі тіосемікарбазидних судом у
нетолерантних тварин і тварин, толерантних до
дії ламотриджину

Умови досліджу	Кількість тварин з наявністю тіосемікарбазидних судом/кількість тварин у досліді	Кількість тварин з наявністю тіосемікарбазидних судом, %
Тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о (контроль)	10/10	100
Ламотриджин, 30 мг/кг, в/о + тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о	4/10	40*
Ламотриджин, 30 мг/кг, в/о, введений толерантним тваринам + тіосемікарбазид, 20 мг/кг, в/о	6/8	75

Table 2.
Anticonvulsant activity of lamotrigine in a mouse model
of thiosemicarbazide-induced convulsion in animals
tolerant to the action of lamotrigine and intolerant
animals

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 3.
Вплив топірамату та ламотриджину на вміст
ГАМКв мозку білих щурів ($M \pm m, n = 6$)

Умови досліджу	ГАМК, ммоль/г	
	Півкулі головного мозку	
	Ліва	Права
Контроль (інтактні тварини)	0,81 ± 0,08	0,71 ± 0,11
Топірамат, 300 мг/кг, в/о, введений нетолерантним тваринам	3,12 ± 0,21*	4,8 ± 0,36* [∅]
Топірамат, 300 мг/кг, в/о, введений толерантним тваринам	0,85 ± 0,03	0,77 ± 0,05
Ламотриджин, 30 мг/кг, в/о, введений нетолерантним тваринам	2,32 ± 0,19*	3,37 ± 0,24* [∅]
Ламотриджин, 30 мг/кг, в/о, введений толерантним тваринам	0,87 ± 0,05	0,74 ± 0,04

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно контролю; 2. [∅] - $p < 0,05$ між правою та лівою півкулями.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що під впливом антиконвульсантів (топірамат, ламотриджин) змінюються специфічні ефекти селективного антагоніста ГАМК-ергічної системи мозку – тіосемікарбазиду: антагоністична дія протисудомних засобів по відношенню до тіосемікарбазиду нівелюється при формуванні толерантності до досліджуваних антиконвульсантів. Топірамат та ламотриджин активують пул ГАМК, про що свідчить значне підвищення її кількості в тканинах головного мозку. В плані збільшення вмісту ГАМК топірамат та ламотриджин домінують на праву півкулю мозку.

Отже, ГАМК-ергічна ланка синаптичної передачі в нейронах центральної нервової системи бере участь у механізмах формування толерантності до дії антиконвульсантів.

Список літератури:

- Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Побочные действия антиэпилептических препаратов // Медицинский Совет. - 2008. - № 9-10.
- Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 142 с.
- Громов Л.О., Філоненко М.А., Євтушенко О.О. [та ін.] Нейрохімічні мішені фармакологічної дії нових протиепілептичних лікарських засобів // Медична хімія. — 2005. — Т. 7, № 3. — С.114—120.
- Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - № 10. - С.75-80.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 314 с.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко [та ін.]. – Київ, 2002. – 155 с.

Table 3.
The impact of anticonvulsant drugs such as topiramate
and lamotrigine on the levels of GABA in the brain
tissue of white rats ($M \pm m, n = 6$)

- Прохорова М.Н. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
- STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
- Alexopoulos A.V. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation // Epileptology. – 2013. - V. 1, № 1. – P. 38-42.
- Bethmann K., Fritschy J.M., Brandt C., Löscher W. Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABA A receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy // Neurobiol Dis. - 2008. -№ 31. – P. 169-187.
- Bodalia P.N., Grosso A.M., Sofat R. [et al.] Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials // Br J Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 76(5). – P. 649-667.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe: Strasbourg, 1986. – 53 p.
- Goldberg E. M., Coulter D. A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction // Nature Reviews Neurosci. – 2013. – № 14. – P. 337-349.
- Macdonald R.L., Meldrum B.S. Principles of antiepileptic drug action // Antiepileptic drugs / Ed. R.H. Levy, R.H.Mattson, B.S.Meldrum. – N.Y.: Raven Press, Ltd, 1995. – P. 61-77.
- Mann M.W., Pons G. Drug resistance in partial epilepsy: Epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics and therapeutical aspects // Neurochirurgie. – 2008. – Vol. 54. – P. 259-264.
- Remy S., Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy // Brain. - 2006. - № 129. – P. 18–35.
- Schmidt D., Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms // Epilepsia. – 2005. – Т. 46, № 6. – P. 858-877.
- Shorvon S.D. The treatment of epilepsy. – Oxford: Blackwell Publishers, 2009. – 966 p.

References:

1. Boldyireva S.P., Ermakov A.Yu. Pobochnyie deystviya antiepilepticheskikh preparatov, Meditsinskiy Sovet, 2008, # 9-10.
2. Gatsura V.V. Metodyi pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv. – M.: Meditsina, 1974. – 142 s.
3. Gromov L. O., Filonenko M. A., Yevtushenko O. O. [ta in.], Neyrokhimichni misheni farmakologichnoi dii novykh protiepileptichnikh likarskikh zasobiv, Medychna khimiia, 2005, T. 7, # 3, S.114—120.
4. Karlov V.A. Farmakorezistentnost i tolerantost pri epilepsii, Zhurnal nevrologii i psihiatrii, 2008, # 10, S.75-80.
5. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metodyi v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel. – K.: Morion, 2001. – 314 s.
6. Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvarin ta roboty z nymy, Yu.M. Kozhem'iakin, O.S. Khromov, M.A. Filonenko [ta in.], Kyiv, 2002, 155 s.
7. Prokhorova M.N. Sovremennyye metodyi biokhicheskikh issledovaniy (lipidnyiy i energeticheskii obmen). – L.: Izd-vo Leningradskogo universiteta, 1982. – 272 s.
8. STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh / A.A. Khalafian. – M.: Binom-Press, 2007. – 512 s.
9. Alexopoulos A.V. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation, Epileptology, 2013, V. 1, # 1. – P. 38-42.
10. Bethmann K., Fritschy J.M., Brandt C., Loscher W. Antiepileptic drug resistant rats differ from drug responsive rats in GABA A receptor subunit expression in a model of temporal lobe epilepsy, Neurobiol Dis, 2008, # 31, P. 169-187.
11. Bodalia P.N., Grosso A.M., Sofat R. [et al.]. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for lon term comparator trials, Br J Clin Pharmacol., 2013, Vol. 76(5), P. 649-667.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe: Strasbourg, 1986. – 53 p.
13. Goldberg E. M., Coulter D. A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction, Nature Reviews Neurosci, 2013, # 14, P. 337-349.
14. Macdonald R.L., Meldrum B.S. Principles of antiepileptic drug action // Antiepileptic drugs / Ed. R.H. Levy, R.H.Mattson, B.S.Meldrum. – N.Y.: Raven Press, Ltd, 1995. – P. 61-77.
15. Mann M.W., Pons G. Drug resistance in partial epilepsy: Epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics and therapeutical aspects, Neurochirurgie, 2008, Vol. 54, P. 259-264.
16. Remy S., Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy, Brain, 2006, # 129, P. 18–35.
17. Schmidt D., Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms, Epilepsia, 2005, T. 46, # 6, P. 858-877.
18. Shorvon S.D. The treatment of epilepsy, Oxford: Blackwell Publishers, 2009, 966 p.

PARTICIPATION OF GABA-ERGIC SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF TOLERANCE TO ACTION OF TOPIRAMATE AND LAMOTRIGINE O. D. Movchan

The aim of the research was to examine changes in the functioning of the GABA-ergic system system of the brain that lead to tolerance to the action of anticonvulsant drugs of new generation. Experiments were conducted on the nonlinear white mice, weighing 18-20 g and white rats, weighing 180-200 g. The study anticonvulsants included lamotrigine, 30 mg/kg, topiramate, 300 mg/kg. The drugs are administered intraperitoneally 1 h before the experiment. The anticonvulsants were used daily for 14 days to form tolerance to these drugs. Influence of anticonvulsant drugs such as topiramate and lamotrigine on the inhibitory neurotransmitter GABA-ergic system was studied on intolerant and tolerant animals to the action of these drugs. There was compared the impact of studied anticonvulsants drugs on the effects of the thiosemicarbazide in a dose of 20 mg/kg intraperitoneally. There was determined the GABA content in the left and right hemispheres of the animal brain using thin layer chromatography. Topiramate administration to white mice prevents the development of thiosemicarbazide-induced convulsion in 100 % cases, and lamotrigine do in 60 % out of 100 % cases. Anticonvulsant activity of topiramate administrated to tolerant animals is not shown. The development of thiosemicarbazide-induced convulsion has been observed in 75 % of animal tolerant to action of lamotrigine. The anticonvulsants drugs investigated increase levels of GABA significantly 1 h after administration in the brain tissue of white rats. Topiramate and lamotrigine have a dominant effect on the right hemisphere of the brain. Levels of GABA in brain tissues were not significantly different in intact animals (control group) and animals tolerant to the action as topiramate and lamotrigine. The data obtained indicate that specific effects of selective antagonist of GABA-ergic brain system thiosemicarbazide change under the influence of anticonvulsants topiramate and lamotrigine. Antagonistic action of these drugs disappears against the thiosemicarbazide when it was forming tolerance to the studied anticonvulsants. Topiramate and lamotrigine activate a pool of GABA in brain tissues. These anticonvulsants drugs increase brain GABA levels primarily in the right hemisphere. It was found that GABA-ergic synaptic transmission in the neurons of the central nervous system is involved in the mechanisms of tolerance to the action of anticonvulsant drugs.

Key words: topiramate, lamotrigine, tolerance, pharmacoresistance, GABA-ergic system

Одержано редколлегією 10.07.2015