

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс

Пароникян Р.Г.¹, Саркисян Р.Ш.², Авагян М.Н.³, Григорян М.С.¹,
Костанян А.Л.², Пароникян Н.Д.⁴, Авагян В.М.³, Варданян Л.Ш.³

¹ Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения (пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван 0014, Армения)

² Институт физиологии имени Л.А. Орбели (ул. Братьев Орбели, д. 22, Ереван 0028, Армения)

³ Отделение реабилитационной и традиционной медицины «АльтМед» Института хирургии Микаелян (ул. Асратян, д. 9, Ереван 0052, Армения)

⁴ Американский университет Армении (ул. Маршала Баграмяна, д. 40, Ереван 0019, Армения)

Для контактов: Пароникян Рузанна Гарниковна, e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Резюме

Цель – оценить возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для определения оптимальных доз ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний.

Материалы и методы. На белых крысах проведены пять серий экспериментов с использованием различных доз противосудорожных препаратов ламотриджина и топирамата. В каждой серии экспериментов вначале исследовалось интегративное состояние животных в норме, затем после введения противосудорожного препарата и в последующем после введения коразола на фоне его действия.

Результаты. Показана чувствительность сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к введению различных доз противосудорожных препаратов. Низкие дозы препарата не влияют на интегративные показатели состояния животных. С увеличением дозы препарата показатели интегративного состояния животных начинают меняться. При этом показано, что в зависимости от степени повышения дозы противосудорожного препарата после введения коразола интегративные показатели либо возвращаются к контрольным значениям, либо вообще не меняются.

Заключение. Показана возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для неинвазивной оценки эффективной дозы противосудорожных препаратов ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний организма крыс.

Ключевые слова

Ламотриджин, топирамат, коразол, аппаратный комплекс «Биоскоп», эпилептиформные состояния.

Статья поступила: 28.03.2019 г.; в доработанном виде: 30.04.2019 г.; принята к печати: 10.05.2019 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пароникян Р. Г., Саркисян Р. Ш., Авагян М. Н., Григорян М. С., Костанян А. Л., Пароникян Н. Д., Авагян В. М., Варданян Л. Ш. О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 142-152. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152.

Non-invasive assessment of the effective dose of lamotrigine and topiramate for the treatment of epileptiform states in rats

Paronikyan R.G.¹, Sargsyan R.Sh.², Avagyan M.N.³, Grigoryan M.S.¹, Kostanyan A.L.², Paronikyan N.D.⁴, Avagyan V.M.³, Vardanyan L.S.³

¹ The Institute of fine organic chemistry named after A.L. Mnjoyan scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia (26 Azatutyan Ave., Yerevan 0014, Armenia)

² Institute of Physiology named after L. A. Orbeli (22 Brat'yev Orbeli Str., Yerevan, Armenia)

³ Institute of Surgery Mikaelyan (9, Asratyan Str., Yerevan 0052, Armenia)

⁴ American University of Armenia (40 Marshala Bagramyana, Str., Yerevan 0019, Armenia)

Corresponding author: Ruzanna G. Paronikyan, e-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru.

Summary

Aim. This study was aimed to test the instrumental complex called «Bioscope» for its ability to determine the optimal dose of the anticonvulsant drugs lamotrigine and topiramate in the treatment of epileptiform states.

Materials and methods. The experiments were conducted with 40 mongrel white male rats weighing 180-220g. In total, there were 5 series of experiments where different doses of lamotrigine and topiramate were used. The integrative state of the animals (as determined with the Bioscope) was monitored, first at the baseline and then after the anti-epileptic drug administration and subsequently after the administration of corazol.

Results. The Bioscope signals changed with changing doses of the anticonvulsant drugs. Low doses did not affect the integrative indicators, while the increasing doses caused these indicators to change. In dependence on the anticonvulsant drug dose, the administration of corazol either brought the integrative indicators back to the baseline or did not change them at all.

Conclusion. The Bioscope instrumental complex can be used for the non-invasive evaluation of the effective dose of anticonvulsant drugs needed to suppress the epileptiform states in rats.

Key words

Lamotrigine, topiramate, corazol, «Bioscope» complex, epileptiform states.

Received: 28.03.2019; **in the revised form:** 30.04.2019; **accepted:** 10.05.2019.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC «Epilepsy and Paroxysmal Conditions» (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Paronikyan R.G., Sargsyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Kostanyan A.L., Paronikyan N.D., Avagyan V.M., Vardanyan L.S. Non-invasive assessment of the effective dose of lamotrigine and topiramate for the treatment of epileptiform states in rats. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (1): 142-152 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152.

Введение / Introduction

В последние годы в Армении проводились работы по выявлению и внедрению новых нейротропных соединений [1-5]. Исследования по выявлению новых лекарственных соединений проводились на различных моделях эпилепсии и су-

дорожных состояний, таких как коразоловые судороги, максимальный электрошок, камфорные, тиосемикарбазидные, пикротоксиновые, никотиновые судороги. Выявленные высокоэффективные нейротропные соединения изучались также на моделях «амигдала-киндлинг», «при-

поднятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», «вращающийся стержень» и т.д. [6-8].

В нынешнюю эпоху научно-технического прогресса является актуальным использование новой аппаратуры, которая позволяет получать более точные и содержательные данные о функциональном состоянии организма. И в этом плане несомненный интерес представляет аппаратный комплекс «Биоскоп», который уже на протяжении ряда лет используется в институте тонкой органической химии для проведения различных исследований [9].

Аппаратный комплекс «Биоскоп» был разработан в институте физиологии НАН РА имени Л. А. Орбели [10].

Принцип работы аппаратного комплекса «Биоскоп» основан на оценке интенсивности рассеивания света в светонепроницаемой камере. При приближении к аппаратному комплексу «Биоскоп» биологических систем в нем формируются характерные осцилляции, при этом характер этих осцилляций определяется целостным (интегративным) состоянием организма [11,12]. Проведенные эксперименты выявили эффективность использования «Биоскопа» для оценки направленности влияния ряда фармакологических препаратов, влияния стресса, при различных заболеваниях [13,14], развития куриного эмбриона [15], а также изучении эпилептиформных состояний организма крыс [9]. Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным изучить возможности применения данного аппаратного комплекса в экспериментальной оценке эффективности противосудорожных препаратов.

Цель – оценить возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для определения оптимальных

доз ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний.

Материалы и методы / Materials and Methods

Исследования проведены на 40 белых крысах-самцах массой 180-220 г. Ламотриджин исследовали на 24 крысах, а топирамат – на 16.

Дозировки и группы

Проведены пять серий экспериментов с использованием различных доз противосудорожных препаратов ламотриджина и топирамата. В случае ламотриджина тестировали дозы 25 мг/кг, 50 мг/кг и 70 мг/кг. В случае топирамата – 15 мг/кг и 30 мг/кг. Каждую дозу препаратов тестировали на восьми животных. Противосудорожные препараты вводились внутривенно в виде водного раствора.

Для формирования эпилептиформного состояния животным делалась инъекция коразола (50 мг/кг подкожно).

Этапы экспериментов

В каждой серии экспериментов регистрация сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» проводилась в три этапа: 90-минутная регистрация интегративного состояния животных в норме (первый этап), затем 90-минутная регистрация после введения противосудорожного препарата (второй этап) и, наконец, в течение 90 мин. – после введения коразола на фоне действия противосудорожного препарата (третий этап).

Таблица 1. Статистические показатели сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Table 1. Indicators of the «Bioscope» instrument signals.

No	Краткие обозначения / Abbreviations	Интерпретация / Interpretation
1	<BB> (мин.) / <BB> (min)	Среднее значение ВВ-интервалов / Average value of BB intervals
2	Std BB (мин.) / Std_BB (min)	Дисперсия ВВ-интервалов / Variance of BB intervals
3	CV (%)	Коэффициент вариации ВВ-интервалов / Variation coefficient of BB intervals
4	RMSDD_BB (мин.) / RMSDD_BB (min)	Квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных пар ряда ВВ-интервалов / The square root of the sum of squared differences of consecutive pairs of a series of BB intervals
5	Max-Min (мин.) / Max-Min (min)	Разница между максимальным и минимальным значениями ВВ-интервалов / The difference between the maximum and minimum values of BB intervals
6	Max/Min	Отношение максимального и минимального значений ВВ-интервалов / The ratio of the maximum and minimum values of BB-intervals
7	AMo (%)	Амплитуда моды гистограммы ВВ-интервалов / The BB-intervals histogram mode amplitude
8	Mo (мин.) / Mo (min)	Мода гистограммы ВВ-интервалов / The BB-intervals histogram mode
9	$F=1/<BB>$ кол./мин. / $F=1/<BB>$ min ⁻¹	Средняя частота осцилляций сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» / The average frequency of «Bioscope» signal oscillations
10	СПМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» / SPD of the Bioscope Signals	Спектральная плотность мощности аппаратного комплекса «Биоскоп» / Spectral Power Density of the «Bioscope» signals
11	СПМ ВВ-интервалов / SPD of the BB-intervals	Спектральная плотность мощности ВВ-интервалов / Spectral Power Density of BB-intervals
12	$A=AMo/(Max-Min)$	
13	$B=1/(Mo \times (Max-Min))$	
14	$C=AMo/(2 \times Mo \times (Max-Min))$	
15	D – общее количество ВВ-интервалов, отнесенных к AMo / D – total number of BB intervals per AMo	
16	$E=AMo/Mo$	

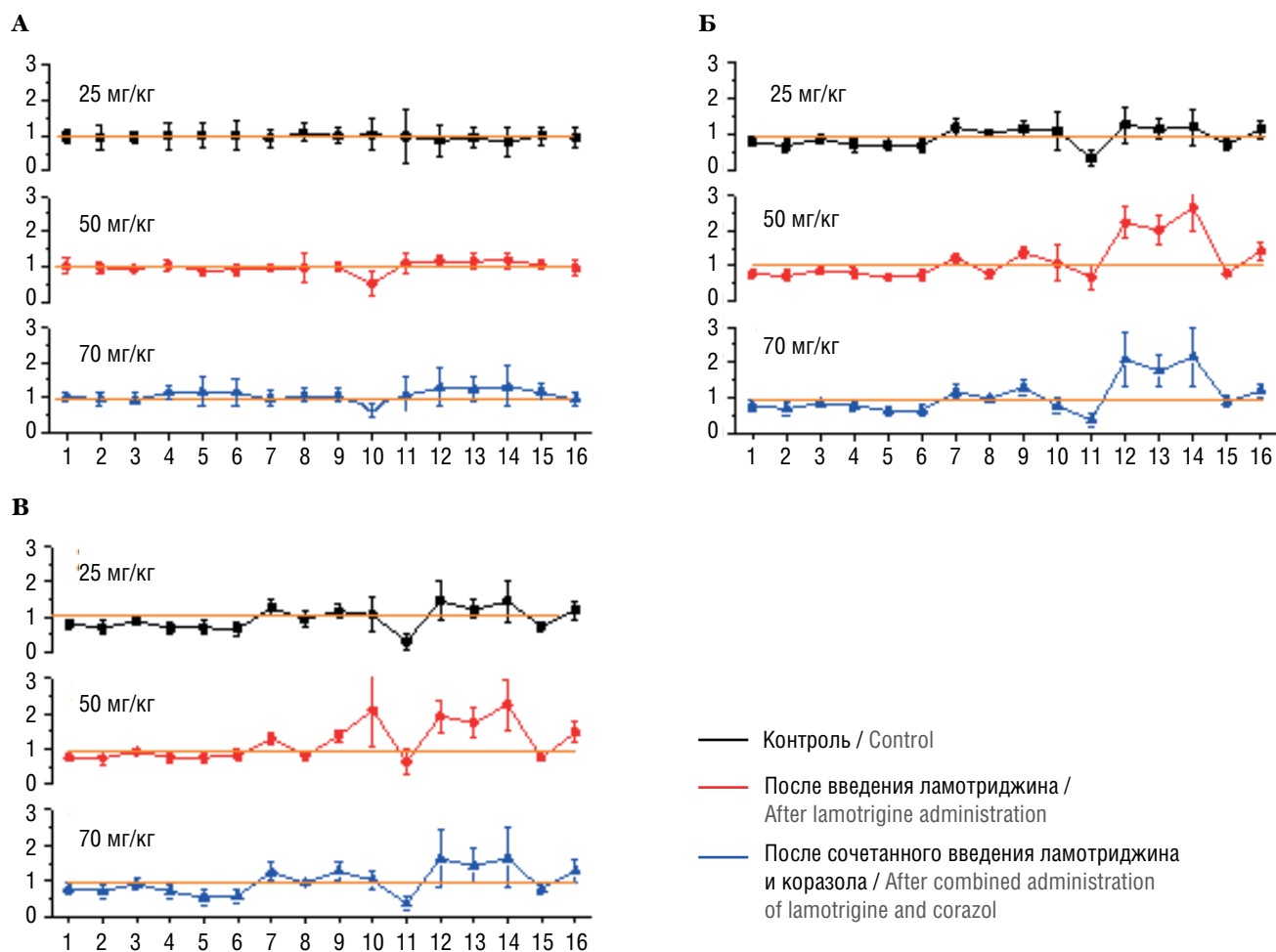


Рисунок 1. Интегративные показатели организма крыс в зависимости от различных доз ламотриджина:

А – относительные к контролю значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» после введения ламотриджина; **Б** – относительные к контролю значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» после сочетанного введения ламотриджина и коразола; **В** – изменение значений статистических показателей третьего этапа регистрации сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» по отношению к значениям статистических показателей второго этапа регистрации.

Примечание. Ось абсцисс – статистические показатели (см. табл. 1); ось ординат – значение относительных изменений интегративных статистических показателей.

Figure 1. Integrative indicators (derived from the Bioscope signals) found with various doses of lamotrigine: **A** – values obtained with lamotrigine normalized per baseline values; **Б** – values obtained with lamotrigine and corazol normalized per baseline values; **В** – changes in the indicators' values recorded at the third stage of the experiment normalized per values recorded at the second stage.

Note. The abscissa axis – integrative indicators (see Table. 1); the ordinate axis – relative changes in the integrative indicators' values.

Регистрация показателей

Детали регистрации и анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» подробно изложены в нашей предыдущей статье [9]. Поэтому отметим только, что во время анализа полученных данных для каждого этапа проведенных регистраций – контроль, после введения противосудорожного препарата и после введения коразола на фоне действия противосудорожного препарата определялись интервалы времен между пиками осцилляционных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (ВВ-интервалы), и для них рассчитывались 16 статистических показателей (табл. 1).

Для кривой последовательных ВВ-интервалов и для исходных сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» строились их спектральные распределения.

Статистика

При статистическом анализе полученных данных для каждого этапа проведенных регистраций проводилось усреднение рассчитанных статистических показателей и спектральных распределений сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» по количеству использованных животных. Для усредненных статистических показателей рассчитывались относительные к контролю их изменения после введения противосудорожного препарата и сочетанного воздействия коразола и противосудорожного препарата. Вместе с тем оценивались изменения статистиче-

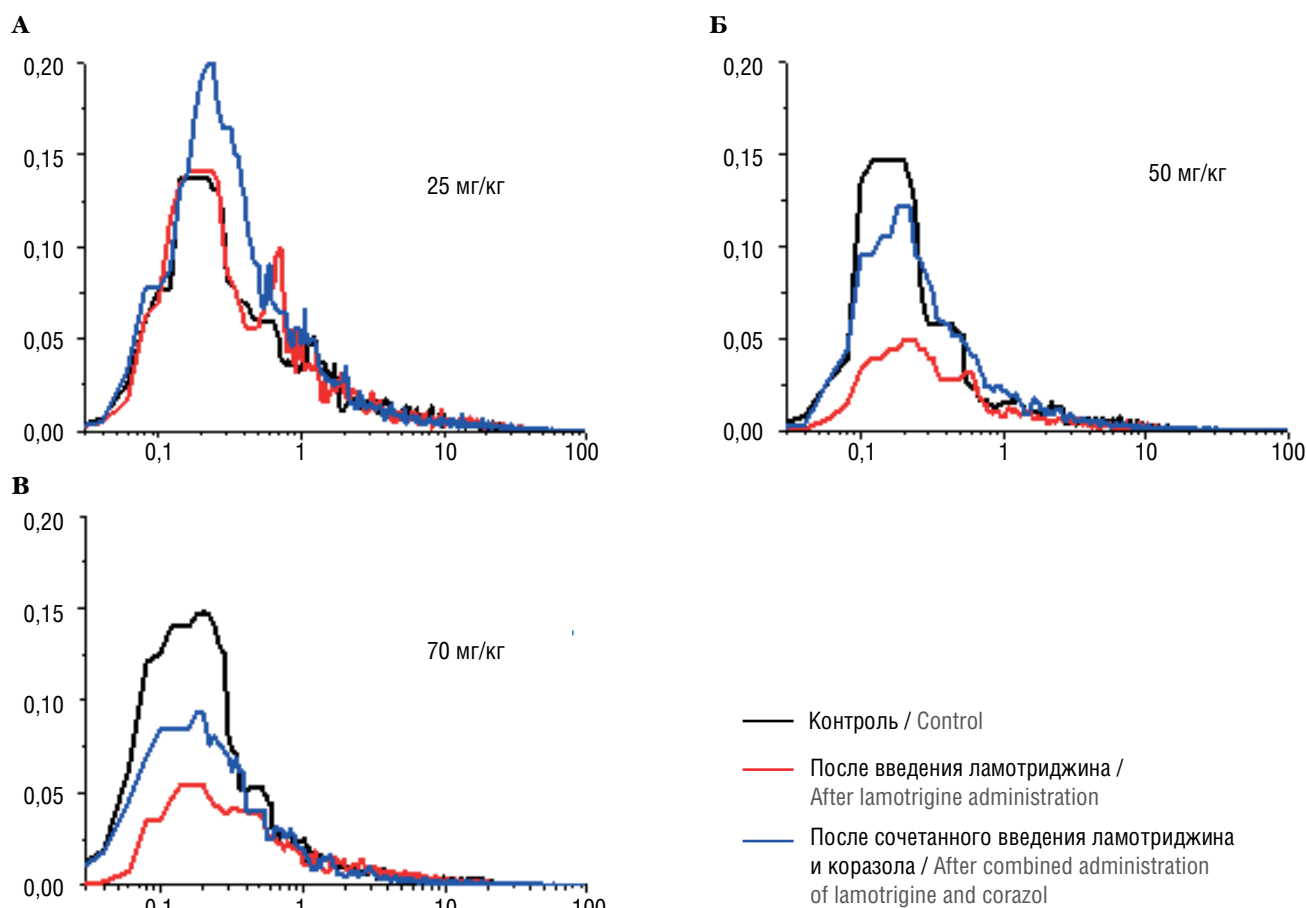


Рисунок 2. Спектральные распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в зависимости от различных доз ламотриджина: **А** – 25 мг/кг; **Б** – 50 мг/кг; **В** – 70 мг/кг.

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 2. Spectral distribution of Bioscope signals at various doses of lamotrigine: **A** – 25 mg/kg; **B** – 50 mg/kg; **V** – 70 mg/kg.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

ских показателей после введения коразола относительно к их значениям после введения противосудорожных препаратов.

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета программ Ориджин 8.5 (Origin 8.5). Оценка статистической достоверности отличия рассчитанных показателей производилась при помощи критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Этические аспекты

Исследования с животными проводились согласно правилам «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с рекомендациями руководства по содержанию и использованию лабораторных животных [16].

Результаты / Results

Ламотриджин

Как видно из **рисунка 1А** при дозе 25 мг/кг после укола ламотриджина значения статистических показателей не меняются. Достоверное уменьшение плотности спектра мощности (ПСМ) сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (показатель 10) имеет место при увеличении дозы ламотриджина до 50 или 70 мг/кг.

После введения коразола на фоне действия ПСМ возвращается к контрольным значениям (**рис. 1Б**). Вместе с тем по сравнению с нормой введение коразола при всех исследуемых дозах ламотриджина приводит к изменению значений ряда статистических показателей: при дозе 25 мг/кг ламотриджина – к уменьшению ПСМ кривой ВВ-интервалов (показатель 11), при дозах 50 и 70 мг/кг ламотриджина ПСМ кривой ВВ-интервалов несколько падает и растут значения 12, 13 и 14 статистических показателей.

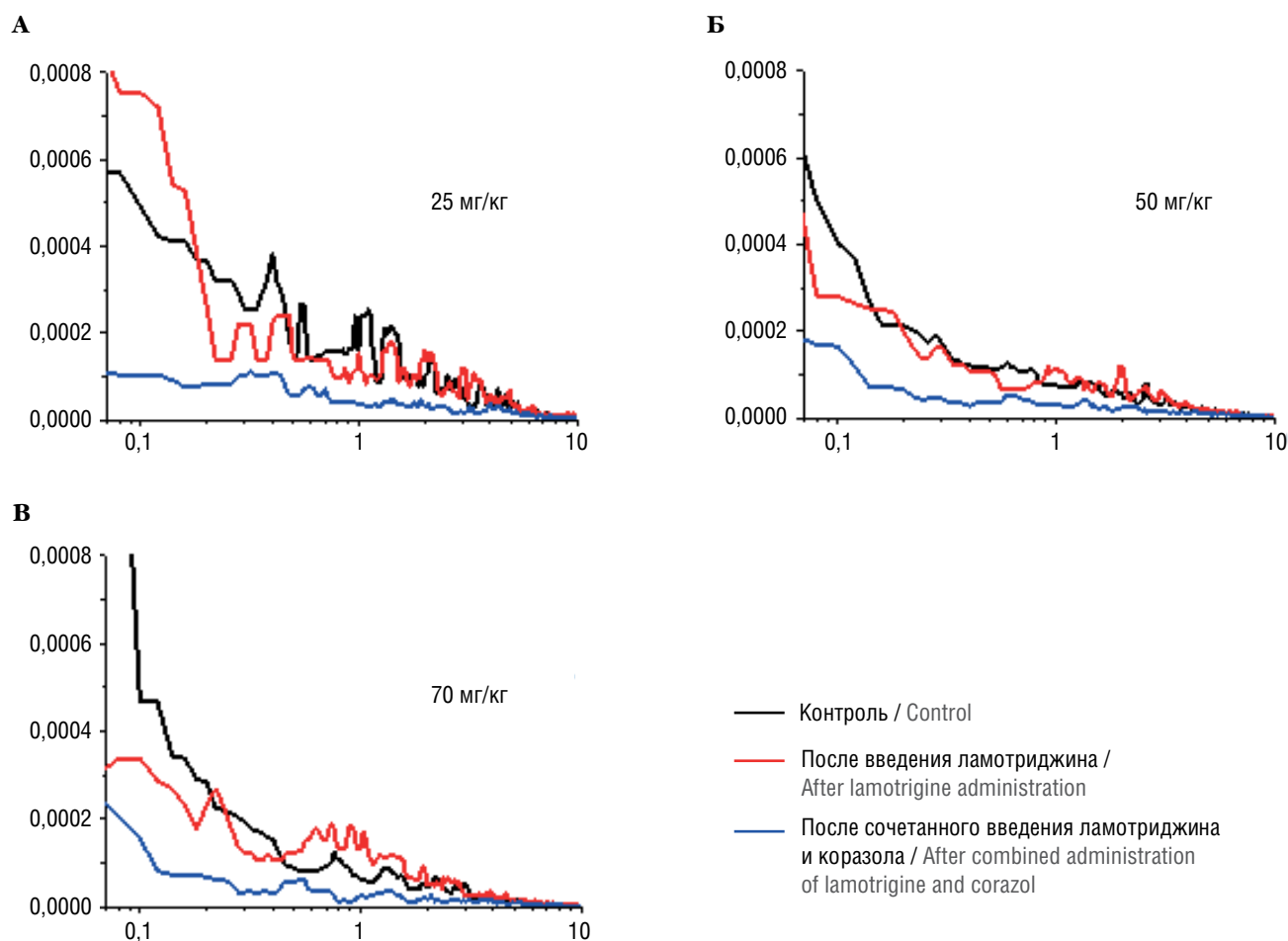


Рисунок 3. Спектральные распределения ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в зависимости от различных доз ламотриджина: **А** – 25 мг/кг; **Б** – 50 мг/кг; **В** – 70 мг/кг.

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 3. Spectral distribution of BB-intervals at various doses of lamotrigine: **A** – 25 mg/kg; **B** – 50 mg/kg; **B** – 70 mg/kg.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

Тем не менее, согласно **рисунку 1В**, на фоне действия ламотриджина с дозой 70 мг/кг введение коразола уже не влияет на значения 12, 13 и 14-го статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

На **рисунке 2** показаны распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в норме, после введения различных доз ламотриджина и сочетанного введения ламотриджина и коразола. Согласно **рисунку 2А**, введение ламотриджина с дозой в 25 мг/кг практически не влияет на характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». При этом дополнительное введение коразола приводит к возрастанию в 1,3 раза в области частот 0,2–0,5 кол./мин.

Согласно **рисунку 2Б**, после введения ламотриджина с дозой в 50 мг/кг более чем в 3 раза падает ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в области частот 0,07–0,5 кол./мин. После последующего введения коразола

наблюдается явно выраженная тенденция по возвращению характера спектрального распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к контрольному виду.

В случае использования дозы ламотриджина в 70 мг/кг также имеет место резкое уменьшение ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Однако после введения коразола тенденция по возвращению к контрольному виду выражена хуже, чем в случае использования ламотриджина с дозой в 50 мг/кг.

Введение различных доз ламотриджина слабо влияет на характер спектрального распределения ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» (**рис. 3**). Отметим также, что после введения коразола при всех дозах ламотриджина наблюдается существенное уменьшение ПСМ ВВ-интервалов в области частот от 0,1–1 кол./мин.

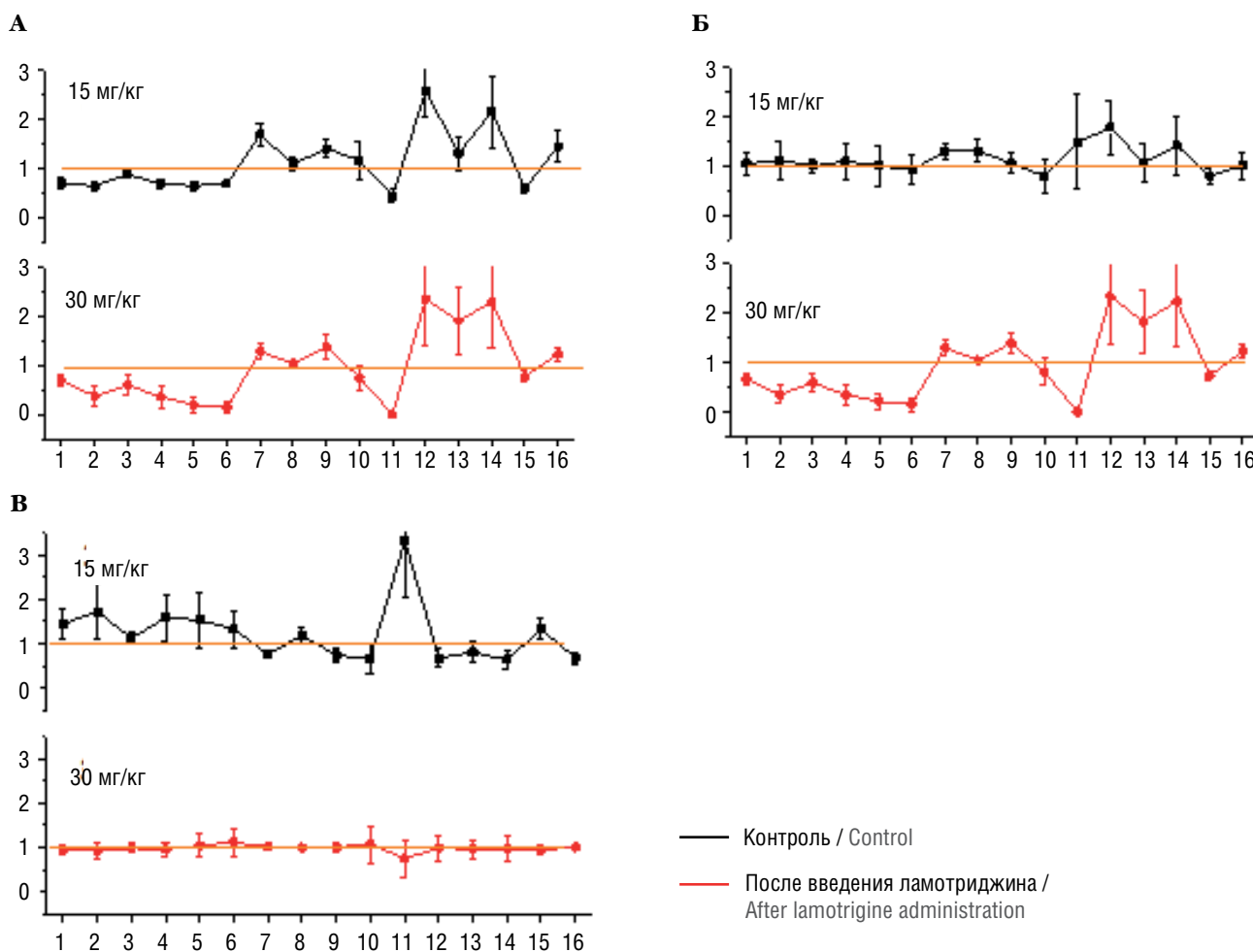


Рисунок 4. Интегративные показатели организма крыс в зависимости от различных доз топирамата: **А** – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после введения топирамата; **Б** – относительные к контролю значения статистических показателей организма белых крыс после сочетанного введения топирамата и коразола; **В** – изменение значений статистических показателей третьего этапа регистрации интегративного состояния крыс по отношению к значениям статистических показателей второго этапа регистрации.

Примечание. Ось абсцисс – статистические показатели (см. табл. 1); ось ординат – значение относительных изменений интегративных статистических показателей.

Figure 4. Integrative indicators found with various doses of topiramate: **A** – values obtained with topiramate normalized per baseline values; **Б** – values obtained with topiramate and corazol normalized per baseline values; **В** – changes in the indicators' values recorded at the third stage of the experiment normalized per values recorded at the second stage.

Note. The abscissa axis – integrative indicators (see Table. 1); the ordinate axis – relative changes in the integrative indicators' values.

Топирамат

Согласно **рисунку 4А**, введение топирамата с дозой 30 мг/кг по сравнению с контролем приводит к более выраженным изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп», чем введение топирамата с дозой 15 мг/кг. Согласно **рисунку 4Б**, после инъекции коразола на фоне введения топирамата с дозой 15 мг/кг наблюдается тенденция по возвращению значений статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к контрольным показателям. При этом в случае использования топирамата с дозой 30 мг/кг после введения коразола подобная тенденция отсутствует, более того, при этом отсутствуют изменения в имеющихся значениях статистических показателей.

На **рисунке 4В** представлены относительные к контролю значения статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» после введения топирамата статистических показателей организма белых крыс после сочетанного введения различных доз топирамата и коразола. Согласно рисунку, отсутствуют какие-либо изменения в значениях статистических показателей после инъекции коразола на фоне введения топирамата с дозой 30 мг/кг.

На **рисунке 5** показаны распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» в норме, после введения различных доз топирамата и сочетанного введения топирамата и коразола. Согласно **рисунку 5А**, введение топирамата с дозой в 15 мг/кг приводит к резкому, в 2 раза, увеличению

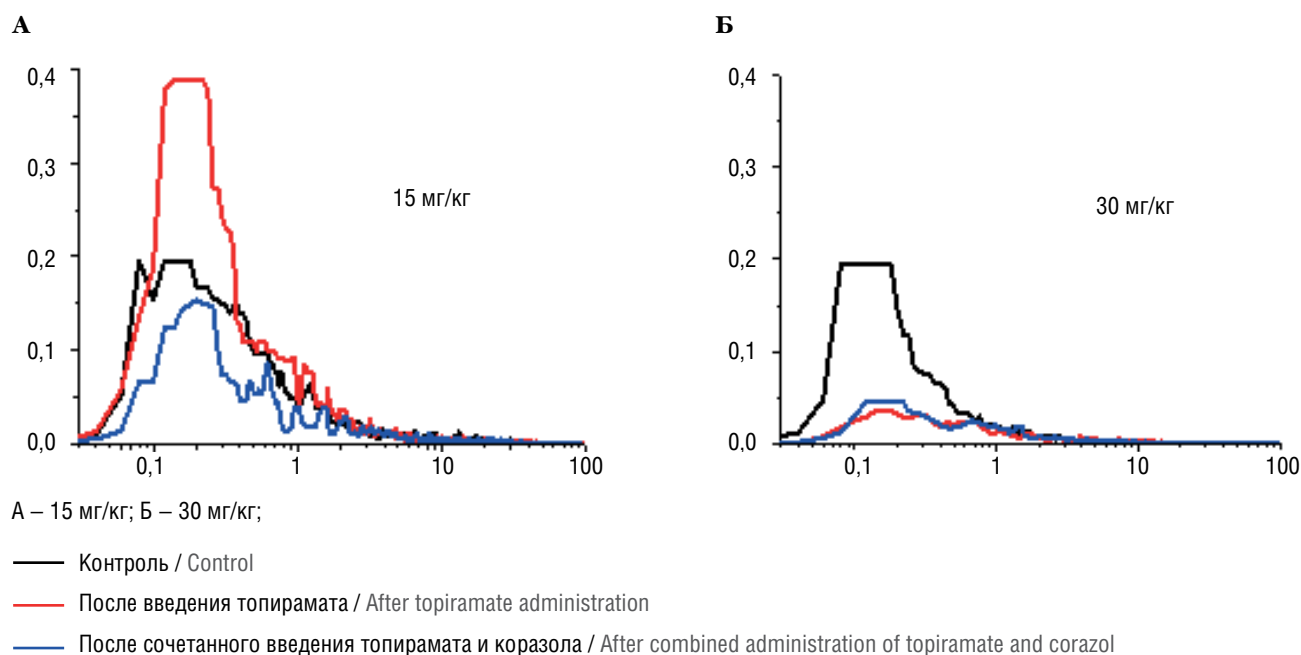


Рисунок 5. Влияние различных доз топирамата на спектральные распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 5. Bioscope signal spectral distribution at different doses of topiramate.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

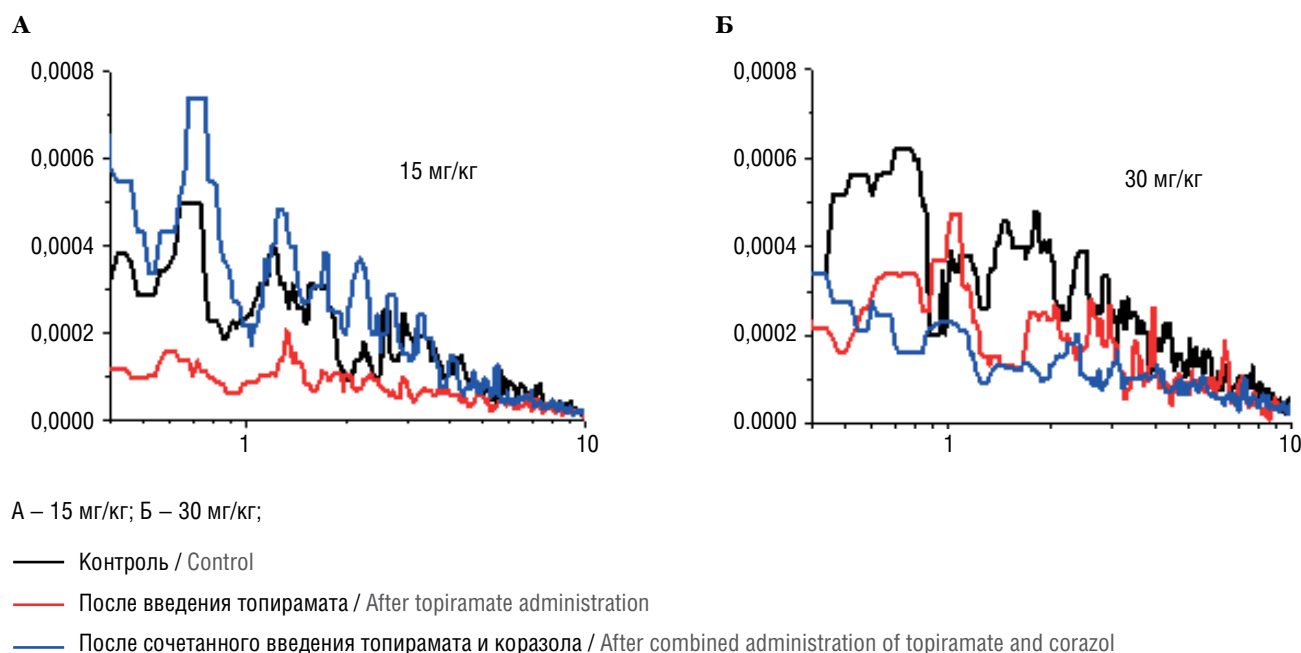


Рисунок 6. Влияние различных доз топирамата на спектральные распределения ВВ-интервалов сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп»: А – 15 мг/кг; Б – 30 мг/кг.

Примечание. Ось абсцисс – частота колебаний в минуту; ось ординат – плотность мощности спектра в условных единицах.

Figure 6. Spectral distribution of BB-intervals at various doses of topiramate: А – 15 mg/kg; Б – 30 mg/kg.

Note. The abscissa axis – oscillation frequency (per minute); the ordinate axis – spectrum power density (arbitrary units).

ПСМ в области частот 0,15–0,3 кол./мин. Однако после инъекции коразола на фоне влияния топирамата характер спектрального распределения сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» приближается к контрольному виду.

Согласно **рисунку 5Б**, введение топирамата с дозой в 30 мг/кг, наоборот, приводит к 10-кратному уменьшению ПСМ в спектральной области частот 0,1–0,3 кол./мин. При этом последующая инъекция коразола уже не оказывает существенного влияния на ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Введение топирамата в дозе 15 мг/кг (**рис. 6А**) приводит к 5–6-кратному уменьшению ПСМ последовательных ВВ-интервалов в интервале частот 0,04–2 кол./мин. После инъекции коразола для ПСМ последовательных ВВ-интервалов наблюдается тенденция по возвращению спектрального распределения к контрольному виду.

В случае использования топирамата с дозой 30 мг/кг в отдельных частотных областях тоже имеет место уменьшение ПСМ последовательных ВВ-интервалов. Однако после инъекции коразола не наблюдается возврата характера спектрального распределения к контрольному виду.

Обсуждение / Discussion

Согласно результатам проведенного исследования, введение ламотриджина с дозой 25 мг/кг не приводит к значимым изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп», не меняется также характер распределения ПСМ. После увеличения дозы ламотриджина до 50 и 70 мг/кг меняется характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» и уменьшается значение мощности его спектра. Инъекция коразола на фоне введения указанных доз ламотриджина приводит к возвращению значений мощности ПСМ к контрольным значениям. При этом инъекция коразола на фоне ламотриджина, введенного в дозе 70 мг/кг, не приводит к значимым изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Отметим также, что при использовании ламотриджина в дозе 50 мг/кг после инъекции коразола в спектральном распределении сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» тенденция по возвращению характера ПСМ к норме выражена больше, чем при использовании ламотриджина в дозе 70 мг/кг.

В случае другого антисудорожного препарата – топирамата – было показано, что его введение в дозе 30 мг/кг приводит к более выраженным изменениям в значениях статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп», чем его введение в дозе 15 мг/кг. После инъекции коразола на фоне введения топирамата в дозе 15 мг/кг наблюдается тенденция по возвращению статистических показателей сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к нормативным значениям. При этом на фоне введения топирамата в дозе 30 мг/кг инъекция коразола не оказывает никакого влияния на значения рассчитанных статистических показателей. Схожая картина наблюдается и в характере распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Введение различных доз топирамата приводит к противоположно направленным изменениям в характере спектральных распределений. При этом после инъекции

коразола на фоне введения топирамата в дозе 15 мг/кг наблюдается тенденция к возвращению характера спектрального распределения к норме. А инъекция коразола на фоне введения топирамата в дозе 30 мг/кг практически не меняет характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Добавим также, что в случае использования топирамата в дозе 15 мг/кг имеет место резкое ослабление ПСМ последовательных ВВ-интервалов. Однако на фоне введения топирамата в такой дозе после инъекции коразола имеет место возврат характера распределения ПСМ к нормативному виду.

Для анализа полученных данных нами были использованы три типа показателей, которые характеризуют интегративное состояние организма животных – 16 статистических показателей, распределение ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» и распределение ПСМ последовательных ВВ-интервалов. По характеру и степени их изменения после введения противосудорожного препарата, а также на фоне его действия после инъекции коразола можно судить об эффективности их использования с целью купирования эпилептиформных состояний организма.

Согласно проведенному анализу, доза в 25 мг/кг является подпороговой и не влияет на значения статистических показателей и ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп». Увеличение дозы ламотриджина приводит к изменению распределения ПСМ, падает значение ее полной мощности. После инъекции коразола в случае использования дозы ламотриджина в 50 мг/кг наблюдается тенденция по возвращению распределения ПСМ к контрольному виду, а в случае использования дозы ламотриджина в 70 мг/кг – инъекция коразола не влияет на значения статистических показателей, что может указывать на определенное купирование процесса формирования эпилептиформного состояния организма крыс.

Введение топирамата в дозах и 15, и 30 мг/кг приводит к изменению всех рассчитанных показателей интегративного состояния организма животных. При этом после инъекции коразола на фоне введения топирамата в дозе 15 мг/кг значения статистических показателей, а также характер распределения ПСМ и ПСМ последовательных ВВ-интервалов возвращаются к норме. Вместе с тем при использовании топирамата в дозе 30 мг/кг инъекция коразола уже не влияет ни на значения статистических показателей, ни на характер распределения ПСМ сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп».

Заключение / Conclusion

Таким образом, в результате проведенного исследования показана чувствительность сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» к введению различных доз противосудорожных препаратов. Низкие дозы препаратов не влияют на интегративные показатели состояния животных. С увеличением дозы препаратов показатели интегративного состояния животных начинают меняться. При этом было показано, что в зависимости от степени повышения дозы противосудорожного препарата после введения коразола интегративные показатели либо возвращаются к контрольным значениям, либо вообще не меняются.

Литература:

- Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Пароникян Р.Г., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г., Минасян Н.С. Синтез и нейротропная активность производных конденсированных триазоло[4,3-с]-и [1,5-с] пиримидинов. *Биоорганическая химия*. 2017; 43 (5): 563-571. DOI: 10.7868/S013234231704008X.
- Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. Synthesis and neurotropic activity of 4-phenylpyridine-3-carboxylic acid and 3-hydroxy-4-phenylthieno[2,3-b]-pyridine derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 22-27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1911-0>.
- Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. Синтез и некоторые превращения этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты и их антимонотропная и противосудорожная активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51 (8): 3-8. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-3-8>.
- Hovakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E.K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. *Thessaloniki*. 2017; p. 35.
- Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. Synthesis and neurotropic activity of new condensed pyrano[4,3-b]-pyridines derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 28-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1912-z>.
- Джагацпаян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 6: 20-23. eLIBRARY ID: 22391651.
- Казарян С.А., Пароникян Р.Г. N-замещенные нейроминокислоты и дипептиды как противосудорожные средства. *ДНАН РА*. 2017; 117 (4): 328-332.
- Пароникян Р.Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия* и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
- Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Пароникян А.Д. Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 86-95. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.
- Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. *US Patent Application* 2007; 0149866 A1.
- Sargsyan R.Sh., Gevorkyan A.S., Karamyan G.G., Vardanyan V.T., Manukyan A.M., Nikogosyan A.H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. *Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems"*, Springer. 2010; 303-314.
- Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Gevorkyan A.S., Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
- Sarkisov G.T., Sargsyan R.Sh., Chubaryan F.A., Petrosyan R.A., Karapetyan L.M., Hakopyan N.E., Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (*Trichinella Spiralis*). *Medical Parasitology*. Moscow. 2010; 2: 19-21 (in Russian).
- Даниелян И.А., Аветисян Л.Г., Маргарян Ш.Г., Давтян Т.Г., Араджян Г.М., Мушегян Г.Х., Джагинян А.В., Саркисян Р.Ш. О возможности ранней неинвазивной диагностики рака кожи у белых мышей. *Сборник материалов II Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации»*. Ставрополь. 2013; 6-10.
- Jaghinyan A.V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA "Electronic Journal of Natural Sciences"*. 2015; 2 (25): 41-44.
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС. 2017.

References:

- Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2017; 43 (5): 563-571. (In Russ.) DOI: 10.7868/S013234231704008X.
- Paronikyan E.G., Ogannisyan A.V., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Minasyan N.S. Synthesis and neurotropic activity of 4-phenylpyridine-3-carboxylic acid and 3-hydroxy-4-phenylthieno[2,3-b]-pyridine derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 22-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1911-0>.
- Grigoryan N.P., Markosyan A.I., Paronikyan R.G., Sukasyan R.S. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2018; 52 (10): 22-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-3-8>.
- Hovakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobyan E.K., Paronikyan R. New heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-7(8)-ones with anticonvulsant activity. 17-th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. *Thessaloniki*. 2017; p. 35.
- Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. Synthesis and neurotropic activity of new condensed pyrano[4,3-b]-pyridines derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2018; 52 (10): 28-33. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1912-z>.
- Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M. Experimental characterization of the neurotropic spectrum of some antiepileptic drugs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003; 6: 20-23. (in Russ.).
- Kazaryan S.A., Paronikyan R.G. N-substituted neuroamino acids and dipeptides as anticonvulsants. *DNAN RA*. 2017; 117 (4): 328-332. (in Russ.).
- Paronikyan R.G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (3): 40-46. (in Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.
- Paronikyan R.G., Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Paronikyan A.D. Non-invasive assessment of efficiency use of some preparations to prevent epileptiform states of the organism. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (4): 86-95 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095.
- Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and Methods For Investigation of Living Systems. *US Patent Application* 2007; 0149866 A1.
- Sargsyan R.Sh., Gevorkyan A.S., Karamyan G.G., Vardanyan V.T., Manukyan A.M., Nikogosyan A.H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. *Proceedings of NATO ARW "Physical properties of nanosystems"*, Springer. 2010; 303-314.
- Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Gevorkyan A.S. Quantum-Mechanical Channel of Interactions between Macroscopic Systems, AIP (American Institute of Physics) Conference Proceedings. 2010; 1232: 267-275.
- Sarkisov G.T., Sargsyan R.Sh., Chubaryan F.A., Petrosyan R.A., Karapetyan L.M., Hakopyan N.E. Non-invasive assessment of functional state of rats at experimental trichinosis (*Trichinella Spiralis*). *Medical Parasi tology*. 2010; 2: 19-21 (in Russ.).

14. Danielyan I.A., Avetisyan L.G., Margaryan Sh.G., Davtyan T.G., Aradzhyan G.M., Musheghyan G.Kh., Dzhaginyan A.V., Sarkisyan R.Sh. On the possibility of early non-invasive diagnosis of skin cancer in white mice. Collection of materials of the II International Scientific Conference "Modern Society: Problems, Ideas, Innovations". Stavropol'. 2013; 6-10 (in Russ.).
15. Jaghinyan A.V. Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. *National Academy of Sciences of RA «Electronic Journal of Natural Sciences»*. 2015; 2 (25): 41-44.
16. Guidelines for the content and use of laboratory animals. The eighth edition. Trans. with English. Ed. I.V. Belozertseva, D.V. Blinov, M.S. Krasilshchikova. Moscow: IRBIS. 2017; (in Russ.).

Сведения об авторах:

Пароникян Рузанна Гарниковна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальная академия наук Республики Армения (НАН РА). E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>.

Саркисян Рафик Шаваршович – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией интегративной биологии Института физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>.

Авагян Мкртич Норайрович – к.м.н., доцент, руководитель Центра реабилитационной и традиционной медицины «АльтМед» Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6634>.

Григорян Марине Сениковна – младший научный сотрудник Института тонкой органической химии им. акад. А.Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6705-8536>.

Костанян Асмик Лаврентьевна – мл. научный сотрудник лаборатории интегративной биологии Института физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-0148>.

Пароникян Наира Давидовна – студентка факультета бизнеса Американского университета Армении. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9568-3892>.

Авакян Ваган Мкртичевич – заведующий отделом восстановительной и традиционной медицины Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0173-9638>.

Варданян Лусине Шотаевна – врач отдела восстановительной и традиционной медицины Института хирургии Микаелян. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2929-3797>.

About the authors:

Ruzanna G. Paronikyan – PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific Technology Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NAS of the Republic of Armenia. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>.

Rafik Sh. Sarkisyan – PhD, Professor, Head of the Laboratory of Integrative Biology, Institute of Physiology n.a. L.A. Orbeli of the NAS RA. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>.

Mkrtych N. Avagyan – MD, Associate Professor, Head of the "AltMed" Center of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6634>.

Marine S. Grigoryan – Junior Researcher at the Institute of Fine Organic Chemistry of the Scientific Technology Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NAS of the Republic of Armenia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6705-8536>.

Asmik L. Kostanyan – Junior Researcher at the Laboratory of Integrative Biology at the Institute of Physiology n.a. L.A. Orbeli of the NAS RA. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8440-0148>.

Naira D. Paronikyan – BA Student, American University of Armenia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9568-3892>.

Vahan M. Avagyan – MD, Associate Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0173-9638>.

Lusine Sh. Vardanyan – MD, Practicing Physician, Department of Rehabilitation and Traditional Medicine, Mikaelyan Institute of Surgery. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2929-3797>.