

УДК 612.825.1

Денисенко О.В.^{1,2}, Шандра О.А.²,
Бузика Т.В.¹, Карпов Л.М.¹

ВПЛИВ ІЗОПКАМІЛОНУ НА ПІКРОТОКСИН-ІНДУКОВАНУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ У МИШЕЙ ТА ЩУРІВ

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, м. Одеса,
e-mail: ksenia_den@mail.ru;

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Ключові слова: генералізована епілептиформна активність, судоми, ізопікамілон, пікамілон.

За останні роки значно розширилися уявлення про нейрофізіологічні механізми виникнення й розповсюдження надмірного збудження нейрональних систем мозку, що є основою його епілептизації [7, 8, 12]. Велику увагу в механізмах генерації надмірної гіперсинхронної високочастотної нейрональної активності, при порушенні балансу збудження і гальмування, приділяють змінам у функціонуванні гальмівних систем, зокрема, ГАМК-ергічної. Довгий час вважалося, що така активність розвивається за умов стійкого дефіциту ГАМК-ергічного гальмування [9]. Але результати деяких досліджень показали, що формування епілептиформної активності (ЕПА) може відбуватися без пригнічення та, навіть, при підвищенні активності гальмівних систем [7, 11]. Так, не до кінця зрозумілі механізми розвитку ЕПА при використанні γ -гідроксимаслянокислотної моделі [11], при повторному введенні в кору мозку ГАМК [7].

У зв'язку з цим виникає інтерес до більш детального вивчення механізмів дії нейротропних препаратів утворених на основі ГАМК. Зважаючи на те, що нікотинова кислота грає суттєву роль в регуляції активності центральної нервової системи та мозкового кровообігу, крім того, може легко проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, була синтезована натрієва сіль N-нікотиноїла ГАМК, яка отримала назву «Пікамілон» [2]. Послідує дослідження ефектів пікамілону показало, що його здатність накопичуватися у головному мозку на порядок вища ніж у ГАМК, при цьому не спостерігалось помітного розпаду цієї сполуки на нікотинову кислоту та ГАМК [1, 2]. Пікамілон широко застосовується, як цереброваскулярний, ноотропний і транквілізуючий препарат [4, 5]. Але, за вимогами сучасної медицини,

пошук нових препаратів, в тому числі і серед ряду утворених аналогів пікамілону, здатних пригнічувати та припиняти розповсюдження епілептичної активності, оказувати нейропротекторний ефект не припиняється.

Метою наших досліджень було з'ясування впливу ізопікамілону в умовах його попереднього системного введення на розвиток пікротоксин-індукованої генералізованої активності мозку мишей та щурів у порівнянні з впливом пікамілону.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Перша частина експериментальних досліджень була проведена на 90 білих мишах самцях масою 22 – 32 г, які були розділені на 9 груп. Генералізовані судоми викликали за допомогою внутрішньоочеревинного (в/оч) введення пікротоксину ("Sigma", США) в дозі 2 мг/кг, конвульсивний ефект якого пов'язан з порушенням ГАМК-ергічного гальмування. Пікамілон (П) та ізопікамілон (ІІ) (натрієва сіль N-нікотиноіл-ГАМК; «Консорціум - ПИК», Росія) вводили також в/оч у дозах 10, 20, 50, 100 мг/кг за 1 годину до застосування пікротоксину. Пікротоксин та кон'югати ГАМК розчиняли у 0,9 % фізіологічному розчині NaCl. Тваринам контрольної групи до пікротоксину вводили аналогічні об'єми 0,9 % фізіологічного розчину NaCl. Судомні ефекти дії конвульсанту оцінювали візуально протягом 60 хвилин. Визначали латентний період перших судомних прояв та інтенсивність судом, яку оцінювали в балах за спеціальною шкалою: 0 балів – відсутність судомної реакції; 1 бал – міофасціальні здригання; 2 бали – клонічні судоми м'язів голови та тулуба; 3 бали – клонічні судоми м'язів передніх та задніх кінцівок; 4 бали – генералізовані клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік; 5 балів – повторні генералізовані клоніко-тонічні судоми [6].

Друга частина досліджень була виконана на 35 самцях білих нелінійних щурів масою 180-250 г в умовах хронічного експерименту. Підготовчі операції виконували під комплексним наркозом: тіопентал натрію (70 мг/кг) + калипсол (7 мг/кг) (в/оч). Здійснювали трепанацію черепа, вживлення монополярних ніхромових електродів в лаковій ізоляції з діаметром кінчика 0,10-0,15 мм. Стереотаксичну імплантацію електродів в лобну кору великих півкуль, у вентральний гіпокамп та медіодорсальний таламус провадили згідно з атласом L. Kruger (1995) [10] за такими координатами: фронтальна кора – AP = 2,4; L = 0,8; H = 1,2; вентральний гіпокамп – AP = -4,8; L = 5,0; H = 7,0; таламус – AP = -2,8; L = 0,5; H = 5,5. Кріплення електродів на черепі здійснювали за допомогою стоматологічної пластмаси –

протакрил. Реєстрацію електричної активності, в/оч введення похідних ГАМК та пікротоксину, дослідження поведінкових реакцій здійснювали не раніше чим через 7 днів після проведених підготовчих операцій. ЕЕГ-реєстрацію проводили в умовах вільної поведінки щурів протягом 1,5 годин до і 2 після введення конвульсанту, за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («НейроБиоЛаб», Росія), підключеного до АЦП (L-154, «Л-КАРД», Росія). Запис і аналіз ЕЕГ-активності проводили в середовищі програми багатоканального осцилографу «PowerGraph». II та III вводили у дозах 20 мг/кг (n = 14) та 50 мг/кг (n = 14) за одну годину до застосування пікротоксину у дозі 2 мг/кг. Тваринам контрольної групи (n = 7) вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Одночасно, відслідковували поведінкові зміни з визначенням інтенсивності судомних прояв, візуально оцінюючи їх за п'ятибальною шкалою.

Аналізували частотно-амплітудні характеристики спайк-хвильових комплексів, окремих спайкових розрядів, генерація яких не супроводжувалася судомними проявами, а також генералізованих розрядів, зареєстрованих під час розвитку поведінкових клонічних та клоніко-тонічних судом. Дослідження частоти епілептиформних розрядів проводили з підрахунком цього параметру протягом трьоххвилинних періодів і визначенням середнього значення за хвилину. Крім того, підраховували індекс часу трьоххвилинних ЕЕГ-відрізків зайнятих генерацією судомних розрядів. Його визначали як співвідношення суми тривалості усіх генералізованих спайк-хвильових розрядів з розвитком судомних проявів та загального часу відрізка, який аналізували. Всі одержані результати обробляли статистично із розрахунком середнього значення та стандартного відхилення, а також довірчого інтервалу (P), що використовувався для оцінки ступеня достовірності відмінностей за допомогою критерію ANOVA. Відмінності вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення першої частини досліджень на мишах було необхідно для визначення мінімальних ефективно-протисудомних доз досліджувальних препаратів. З цією метою ізопікамилон та пікамилон вводили в дозах від 10 до 100 мг/кг. Досліди показали, що застосування вітамінних сполучень для модулювання генералізованої судомної активності вже у дозі 10 мг/кг супроводжувалось достовірним збільшенням латентного періоду перших судом, при цьому їх інтенсивність суттєво не змінювалась. II в цієї дозі збільшував латентний період перших судом у 2 рази, у порівнянні з

контролем, а ІІІ - у 2,8 разів. Збільшення доз препаратів до 20 і 50 мг/кг не приводило до суттєвих змін цього показника. Введення обох препаратів у дозі 100 мг/кг призводило до зростання латентного періоду перших судом: у 3 і 3,5 разів при введенні ІІ та ІІІ відповідно (таблиця).

Таблиця. Вплив пікамілону та ізопікамілону на генералізовану пікротоксин-викликану судомну активність у мишей

Умови досліджу	Кількість тварин	Дози препаратів, мг/кг	Латентний період перших судом, хв.	Середня інтенсивність судом, бали
NaCl + пікротоксин	10	-/2	1,21 ± 0,82	4,5 ± 0,58
Пікамілон + пікротоксин	10	10/2	2,61±0,57*	3,85 ± 0,50
	10	20/2	2,7 ± 1,24	2,5 ± 0,58 ^{##}
	10	50/2	3,04 ± 0,72*	2,6 ± 0,55 ^{##}
	10	100/2	3,7±0,30**	2,2 ± 0,42 ^{###}
Ізопікамілон + пікротоксин	10	10/2	3,36 ± 0,11**	4,25 ± 0,50
	10	20/2	3,80 ± 1,21*	3 ± 0 ^{##}
	10	50/2	3,72 ± 0,58**	2,33 ± 0,58 ^{##}
	10	100/2	4,2 ± 0,82**	2 ± 0 ^{###}

Примітки:

1) *– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$ – достовірні відмінності латентного періоду судом дослідних груп щодо аналогічного показнику у контрольній групі мишей;

2) # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ - достовірні відмінності середній інтенсивності судом дослідних груп щодо аналогічного показнику у контрольній групі мишей.

Інтенсивність судом достовірно зменшувались при застосуванні ІІ (на 44,4 %) та ІІІ (на 33,4 %) у дозі 20 мг/кг. Збільшення доз препаратів приводило до подальшого зменшення інтенсивності судомних прояв. Так, при введенні ІІІ у дозі 100 мг/кг в усіх мишей спостерігали лише розвиток клонічних скорочень м'язів морди. Таки ж судомні прояви відмічалися у 80 % тварин при дослідженні ефекту введення ІІ в цей же дозі. У 20 % мишей з попереднім введенням ІІ в найбільшій досліджувальній дозі розвивалися клонічні скорочення м'язів тулуба та передніх кінцівок (таблиця).

Таким чином, результати даної частини досліджень показують, що застосування ІІ та ІІІ у дозах 10-100 мг/кг до моделюванні генералізованої ЕпА сприяє зниженню вираженості судомних реакцій. При цьому рівень збільшення латентного періоду та зниження

тяжкості судом залежав від дози кон'югатів ГАМК. При збільшенні дози до 50-100 мг/кг III проявив більш значні протисудомні властивості чим II.

У другій частині досліджень вивчали вплив кон'югатів ГАМК на особливості ЕЕГ лобної кори, медіодорсального таламуса, вентрального гіпокампа, а також поведінки щурів до та після формування пікротоксин-викликанної генералізованої активності. Послідовність подій на ЕЕГ при введенні конвульсанта в дозі 2 мг/кг була типова для патологічної генералізованої активності.

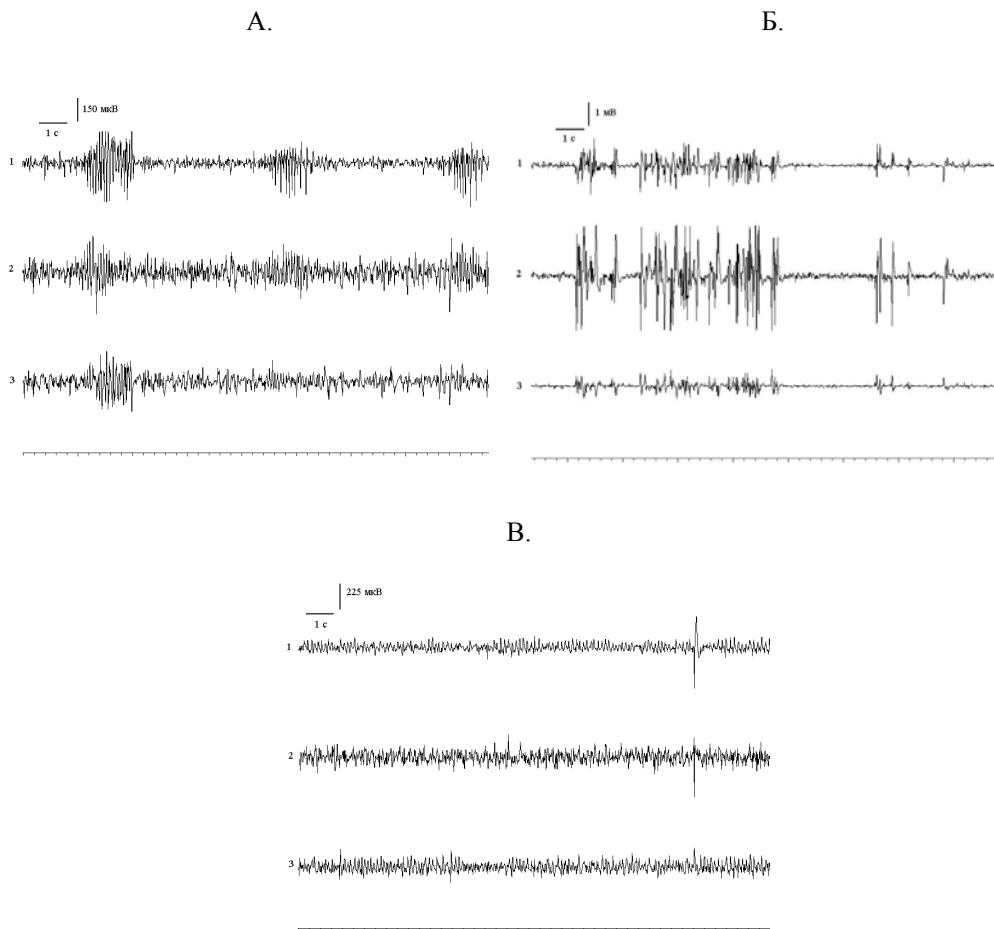


Рис. 1. Генералізована пікротоксин-викликана активність мозку щурів: А – епілептиформна спайк-хвильова активність на 10 хвилину після введення конвульсанта; Б - епілептиформна активність, яка супроводжувалися розвитком клонічних судом, на 25 хвилині після введення конвульсанта; епілептиформна активність через 1,5 години після введення конвульсанта.

Примітка: 1 – 3, відповідно, лобна кора, медіодорсальний таламус і вентральний гіпокамп. Калібровка: А, Б - 150 мкВ, 1 с; В – 1 мВ, 1 с; Г – 225 мкВ, 1 с.

Через $2,11 \pm 0,24$ хвилин на ЕЕГ кори і таламусу реєстрували синхронні спайк-хвильові комплекси з частотою

внутрішньокомплексної генерації 8 – 10 коливань в сек. Їх амплітуда як в корі, так і в таламусі не перевищувала 500 мкВ (390 ± 70 мкВ та 320 ± 50 мкВ відповідно). На ЕЕГ гіпокампу розвиток виражених спайк-хвильових комплексів з амплітудою 230 ± 30 мкВ фіксували в середньому через $2,38 \pm 0,49$ хвилин (рис. 1А). Протягом наступних 5-7 хвилин частота виникнення цих комплексів досягала 9-11 за хвилину і в середньому складала $8,43 \pm 1,99$. Як правило, у цей період при підвищенні амплітуди цих розрядів в корі та таламусі до 500 - 700 мкВ, їх розвиток супроводжувався завмираннями, міофасціальними здриганнями, жуванням, тремором нижньої щелепи. Далі розвиток пікротоксин-викликаного генералізованого активності відбувався з появою клонічних скорочень м'язів голови і тулуба. В цей час на ЕЕГ кори, таламуса і гіпокампа реєстрували генералізовані швидкі та повільні хвилі, які склалися у ритмічний рисунок груп пік-хвиль з періодами низькоамплітудної активності (рис. 1Б). Частота генерації цих групових розрядів, які супроводжувалися міоклонусами збільшувалась на протязі 25-30 хвилин і досягала $3,95 \pm 1,04$ розрядів за хвилину (рис. 2).

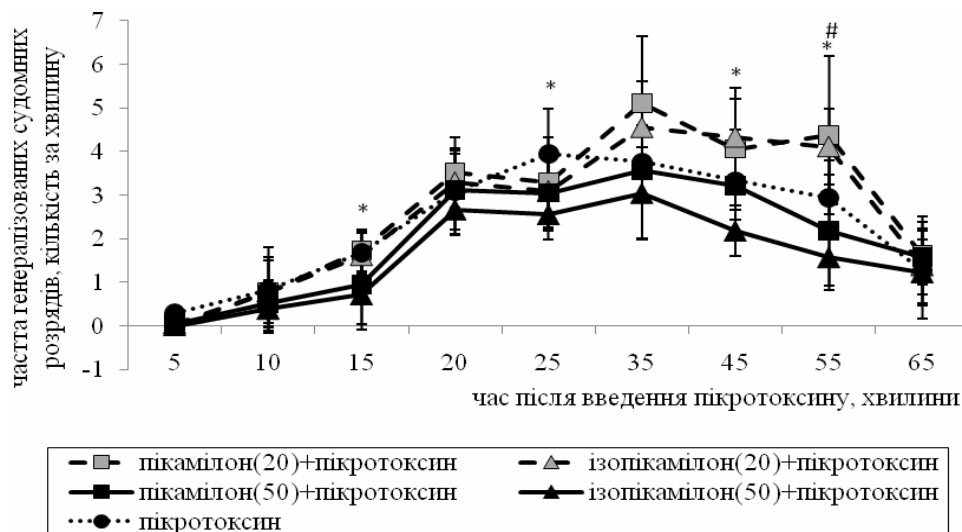


Рис 2. Вплив попереднього введення ізопікамілону та пікамілону у дозі 20 та 50 мг/кг на частоту генерації генералізованих пікротоксин-викликаних епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом.

Примітки: * – $p < 0,05$ - достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів з попереднім введенням ізопікамілону у дозі 50 мг/кг у порівнянні з таким у контрольних тварин; # – $p < 0,05$ - достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів з попереднім введенням ізопікамілону у дозі 20 мг/кг у порівнянні з таким у контрольних тварин.

Одночасно із збільшенням частоти зростала тривалість розрядів та їх амплітуда. Індекс тривалості на 40-45 хвилинах досягав $0,35 \pm$

0,08 (рис. 3). У двох тварини з сьомі цієї групи розвивалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади, у трьох щурів судоми проявлялися у вигляді клонічних скорочень тулуба і кінцівок, а у одного – спостерігали лише клонуси м'язів голови. Середня тяжкість судом в цій групі складала $3,14 \pm 0,69$ балів. На ЕЕГ більше ніж 1,5 годин зберігалися особливості пароксизмальної повільнохвильової активності (рис. 1В).

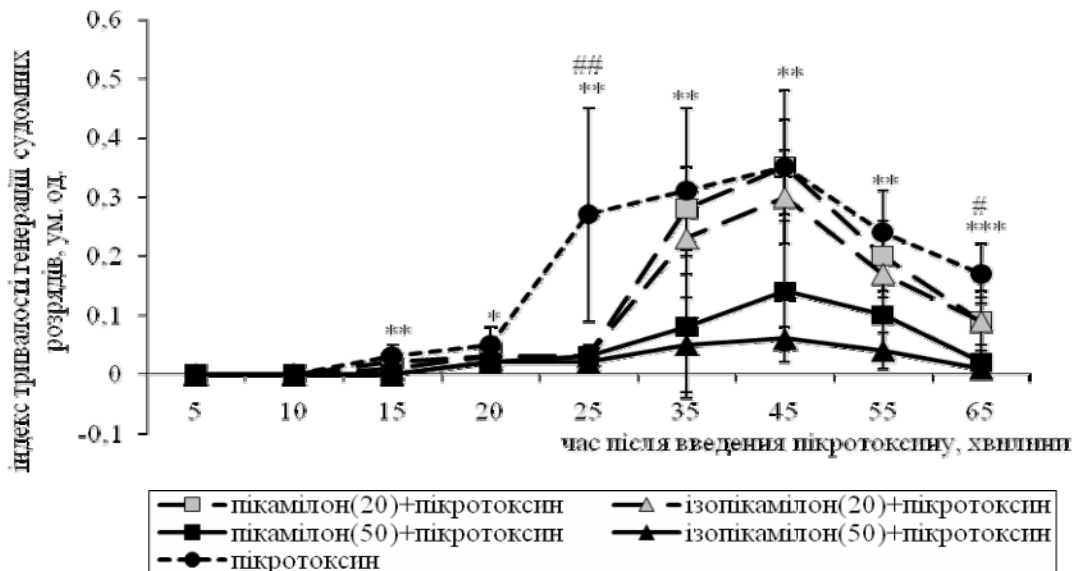


Рис. 3. Вплив попереднього введення ізопікамілону та пікамілону у дозі 20 та 50 мг/кг на тривалість генерації генералізованих пікротоксин-викликаних епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом.

Примітки: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ *** - $P < 0,001$ - достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів з попереднім введенням пікамілону та ізопікамілону у дозі 50 мг/кг у порівнянні з таким у контрольних тварин; # - $P < 0,05$; ## - $P < 0,01$ - достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів з попереднім введенням пікамілону та ізопікамілону у дозі 20 мг/кг у порівнянні з таким у контрольних тварин.

При попередньому системному введенні похідних нікотинової кислоти та ГАМК у дозі 20 мг/кг на протязі перших 20 хвилин показники спайк-хвильової генералізованої активності не відрізнялися від показників активності контрольних тварин (рис. 2, 3). При збільшенні дози кон'югатів ГАМК до 50 мг/кг перші синхронні спайк-хвильові комплекси з'являлися пізніше ніж у контрольних щурів та щурів, яким вводили препарати в дозі 20 мг/кг (через $3,58 \pm 0,54$ хвилини при введенні ІІ та через $3,11 \pm 0,77$ - при введенні І). На 10 хвилині частота виникнення генералізованих комплексів за хвилину в середньому складала $4,01 \pm 1,05$ після попереднього введення ІІ та $2,16 \pm 0,81$ – після ІІ. У цих групах, із попереднім введенням досліджувальних сполук в дозі 50 мг/кг, генерацію генералізованих

епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом, в перші 15 хвилин модулювання ЕпА спостерігали лише у 40 – 50 % щурів.

У всіх тварин із попереднім введенням кон'югатів ГАМК пік зростання частоти розрядів зареєстрували через 35-40 хвилин після введення пікротоксину (рис. 2). Протягом 15-20 хвилин у випадку введення П та ІІ в дозі 20 мг/кг рівень збільшення цього показника перевищував частоту розрядів контрольних тварин, але це перевищення не було достовірне. Навпаки, в групі з ІІІ, що вводили в дозі 50 мг/кг, вже після 40 хвилини частота розрядів була достовірно нижче, чим в контролі (рис. 2). Динаміка тривалості розрядів із судомними проявами в дослідних групах була однотипна, але ступень зростання цього показника залежав від препарату, що вводили, та від його дози (рис. 3). У тварин з попереднім введенням П та ІІ збільшення цього показника зареєстрували на 5-10 хвилин пізніше ніж у контрольних. Хоч тривалість розрядів після 30-35 хвилини у контрольних щурів і у щурів з введенням дослідних сполук у дозі 20 мг/кг значно не відрізнялась, у останніх не зареєстрували розвиток клоніко-тонічних судом. Середня тяжкість судом у тварин з введенням П та ІІ в дозі 20 мг/кг складала $2,86 \pm 0,38$ та 3 ± 0 балів відповідно. При введенні ІІІ в дозі 50 мг/кг рівень зростання тривалості розрядів був менше в 2 рази, ніж при введенні П в цей же дозі та в 5-6 раз менше, ніж при введенні препаратів в дозі 20 мг/кг (рис. 3). У більшості тварин з попереднім введенням П і ІІ в дозі 50 мг/кг зареєстрували тільки міофасціальні здригання та клонусі м'язів голови (при введенні ІІІ – у 100 %, а при введенні П – у 85,7 % щурів). Лише у одної тварини після П розвиток судом відбувався у вигляді клонічних скорочень тулуба і кінцівок. Середня тяжкість судом в групах з попереднім введенням П та ІІІ складала $2,14 \pm 0,69$ та $1,86 \pm 0,38$ балів відповідно.

Таким чином, на підставі одержаних результатів, можна зробити висновок про те, що судомні прояви у щурів із попереднім системним застосуванням П та ІІІ в умовах генералізованої пікротоксин-викликаної ЕпА були менш вираженими і важчими в порівнянні з аналогічними проявами в контрольній групі. Частота та тривалість епілептиформних розрядів істотно знижувалися лише при застосуванні кон'югатів ГАМК в дозі 50 мг/кг. Але і при використанні меншої дози досліджуємих сполук (20 мг/кг), коли не зареєстрували значних змін параметрів епілептиформних розрядів у супроводі клонусів, ні в одному випадку не відбувався розвиток тривалих іктальних розрядів з важкими клоніко-тонічними судомами. Максимальне зменшення

інтенсивності судом на тлі значного достовірного зниження частоти та тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували при введенні ІІІ у дозі 50 мг/кг.

Згідно із даними літератури у механізми дії ІІ та його похідних можливо виділити дві основні ланки: нейромедіаторну і метаболічну [1, 4]. Нейромедіаторний механізм включає в себе вплив насамперед на ГАМК-ергічну систему. Крім того, ІІ пригнічує активність МАО і ацетілхолінестерази, активує процеси аеробного та анаеробного окислення, збільшує енергетичний статус клітин головного мозку, активує антиоксидантну систему. ІІ використовують як церебропротектор при цілому ряді патологічних і пограничних станів [5]. Одержані нами дані логічно вписуються в клінічні спостереження застосування ІІ. Показани нейрофізіологічні особливості протекторної дії ІІ та ІІІ у дозах 20-50 мг/кг із запобіганням розвитку ЕпА. Застосування ІІІ з метою оказати протекторну протисудомну дію виявилось більш ефективнішим. Хоч, епілептологи і обережно призначають ІІ, дія якого має стимулюючий компонент на метаболізм нейронів головного мозку, результати наших дослідів показують можливість використання як ІІ, так і, особливо, ІІІ при деяких формах епілептичної патології, чи, наприклад в межприступний період, для запобігання подальшого розвитку і розповсюдження патологічної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспер. и клинич. фармакология. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.
2. Копелевич В.М., Буланова Л.Н., Григорьев И.А. и др. Синтез, психотропные и гипотензивные свойства новых производных пикамилона // Хим.-фарм. журн. – 1997. – № 10. – С. 30–33.
3. Копелевич В.М., Гунар В.И. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты // Хим.-фарм. журн. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 6–16.
4. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков // Экспер. и клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66, № 2. – С. 53–56.
5. Пикамилон — метаболический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике: Сб. научн. раб. – М.: Акрихин, 2002. – 48 с.
6. Шандра А.А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Научно-исследовательский институт общей патологии и патологической физиологии Академии медицинских наук СССР. – М., 1985. – 45 с.
7. Galanopoulou A.S., Moshé S.L. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models // Epilepsia. – 2009. – Suppl. 7, № 50. – P. 37–42.

8. Frances E.J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience // *Epilepsia*. – 2011. – Suppl. 1, № 52. – P. 1–6.
9. McNamara J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy // *The Journal of Neuroscience*. - 1994. – Suppl. 6, № 14. – P. 3413–3425.
10. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates / Ed. by L. Kruger, S. Saporta, W. Larry. – Cambridge University Press, 1995. – 299 p.
11. Snead O.C. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models // *Epilepsia*. – 1988. – № 29. – P. 361–364.
12. Wong M., Wozniak D.F., Yamada K.A. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects // *Experimental Neurology*. – 2003. – № 183. – P. 87–99.

**Денисенко О.В., Шандра А.А., Бузыка Т.В., Карпов Л.М.
ВЛИЯНИЕ ИЗОПИКАМИЛОНА НА ПИКРОТОКСИН-
ИНДУЦИРОВАННУЮ ГЕНЕРАЛИЗОВАННУЮ
СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У МЫШЕЙ И КРЫС**

Ключевые слова: генерализованная эпилептиформная активность, судороги, изопикамилон, пикамилон.

Исследовали влияние предварительного введения изопикамилона (ИП) и пикамилона (П) при формировании пикротоксин-вызванной судорожной активности на поведенческие проявления у мышей и поведенческие и электроэнцефалографические параметры у крыс. Выявили увеличение латентного периода и уменьшение интенсивности судорог при введении ИП и П в дозах от 10 до 100 мг/кг. При увеличении дозы до 50-100 мг/кг ИП оказывал более значительное противосудорожное действие. Показали, что введение крысам этих двух препаратов уже в дозе 20 мг/кг предотвращает генерацию генерализованных иктальных разрядов с развитием тяжелых клонико-тонических судорог. Введение ИП в дозе 50 мг/кг у крыс приводило к более эффективному уменьшению интенсивности судорог на фоне значительного снижения частоты и длительности генерализованных эпилептиформных разрядов по сравнению с П.

**Denysenko O.V., Shandra A.A., Buzyka T.V., Karpov L.M.
THE INVOLVEMENT OF ISOPICAMILON ON THE
PICROTOXIN-INDUCED GENERALIZED CONVULSIVE
ACTIVITY IN MICE AND RATS**

Keywords: generalized epileptiform activity, seizures, isopicamilon, picamilon.

The mice's behavioural, the rat's behavioural and EEG effects of preliminary administrations of isopicamilon (IP) and picamilon (P) on the development picrotoxin-induced convulsive activity were investigated. It was shown that IP and P in doses of 20 to 100 mg/kg increased the latent period and diminished the intensity of seizures in mice. IP has more considerable anticonvulsant effect at the increasing of a dose to 50-100 mg/kg. Already preliminary injections of the both drugs in a dose 20 mg/kg were prevented the generation of generalized ictal discharges with development of severe clonic-tonic seizures in rats. IP in a dose 50 mg/kg was more effective in considerable decreasing of frequency and duration of rat's generalized epileptiform discharges in comparison with P.