

Противосудорожное действие производного 4-бензоил-пиридина (ГИЖ-298) на пароксизмальную активность в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной очаговой эпилепсией на первой стадии формирования эпилептической системы

Воронина Т.А., Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Резюме. Целью исследования явилось изучение влияния производного 4-бензоил пиридина – соединения ГИЖ-298 на электроэнцефалографические проявления судорожной активности в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной очаговой эпилепсией на первой стадии формирования эпилептической системы. Методика исследования. Использовалась методика создания (путём аппликации кобальта на кору мозга крыс) хронического эпилептогенного очага, генерирующего пароксизмальную активность в различных структурах мозга: ипси- и контрлатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе. Результаты исследования. Установлено, что соединение ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (внутрибрюшинно, однократно) на первой стадии развития эпилептической системы устраняет электроэнцефалографические проявления судорожной активности во всех исследуемых структурах мозга, с наибольшей эффективностью в ипсилатеральной коре и гипоталамусе, статистически достоверно уменьшая как число, так и длительность судорожных разрядов.

Ключевые слова: ГИЖ-298, эпилепсия, структуры мозга, пароксизмальная активность, судороги, ЭЭГ

Anticonvulsant effect of the derived 4-benzoylpyridine (giz-298) on paroxysmal activity in the brain structures of rats with cobalt-induced focal epilepsy in the first stage of the formation of epileptic system

Voronina T.A., Gaidukov O.I., Litvinova S.A., Nerobkova L.N., Gmurenko L.A.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. The aim of the study was to investigate the influence of a derivative of 4-benzoyl pyridine connection, GIZ-298 on electroencephalographic manifestations convulsive activity in the brain structures of rats with cobalt-induced focal epilepsy in the first stage of the formation of epileptic system. Methodology of the study. We used the technique of creation (by an application of cobalt to the brain of rats) chronic epileptogenic focus, generating paroxysmal activity in different brain structures: the ipsi- and contralateral cortex, hippocampus and hypothalamus. The results of the study. Established that injection of GIZ-298 at a dose of 60 mg/kg (intraperitoneally, once) on the first stage of development of the system eliminates epileptic EEG manifestations of seizure activity in all the investigated structures of the brain, with the greatest efficiency in the ipsilateral cortex and the hypothalamus, significantly reducing both the number and duration of seizure discharges.

Keywords: GIZ-298, epilepsy, brain structure, paroxysmal activity, the seizures, EEG

Автор, ответственный за переписку:

Воронина Татьяна Александровна — зав. лабораторией психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел. +7 (495) 601-24-14; e-mail: voroninata38@gmail.com

Введение

Поиск противоэпилептических препаратов остаётся актуальной задачей фармакологии. В связи с этим, в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» был разработан ряд соединений производных 4-бензоил пиридина с потенциальной противосудорожной активностью, среди которых, по результатам скрининговых исследований, наибольшей активностью и наименьшей токсичностью обладало производное 4-бензоилпиридина, (ГИЖ-298) [3].

Целью исследования явилось изучение влияния производного 4-бензоил пиридина — соединения

ГИЖ-298 на электроэнцефалографические проявления пароксизмальной активности в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной очаговой эпилепсией на первой стадии формирования эпилептической системы.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220–250 г, полученных из питомника «Столбовая» (Московская область). Животные содержались в соответствии с правилами лабораторной практики при проведении доклини-

ческих исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3–96 и Р 51000.4–2011), приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Эксперименты проводились с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утверждёнными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

Исследования проведены с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта, которая моделирует парциальные (фокальные) вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте [1, 4] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [2]. Согласно методике, на первом этапе наркотизированным (хлоралгидрат 300 мг/кг, в/б) крысам с помощью стереотаксиса, согласно соответствующим координатам [5] в структуры мозга (двигательная зона коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа и латеральные ядра гипоталамуса) вживлялись хронические электроды. Индифферентный электрод помещался в носовой кости черепа. Электроды крепились на поверхности черепа зубным висфат-цементом протакрилом. Запись электрограмм (ЭЭГ) производилась монополярным способом в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того, чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты. Отводящие провода помещались в общий «экран», который заземлялся.

Для регистрации биопотенциалов мозга использовался 21-канальный аппаратно-программный комплекс «Нейро-КМ» (Россия), с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3, работающий на базе IBM-PC. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «Brainsys». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и её визуальное редактирование, включающее фильтрацию с использованием полосового фильтра в интервале частот от 32 до 1,5 Гц; выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ.

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс. С этой целью в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Канюля опускалась на поверхность коры (твёрдая мозговая оболочка предварительно вскрывалась тонкой инъекционной иглой). Изучение динамики изменения биоэлектрической активности мозга крыс проводилось на первой и второй стадиях развития эпилептической системы.

Оценивалась способность соединения ГИЖ-298 ослаблять эпилептическую активность (ЭПА) в первичных и вторичных эпилептических очагах в ипсилатеральной и контралатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе, с выявлением доминирующей для проявления эпилептической активности структур мозга на первой (через 48 ч после создания очага) стадии формирования эпилептической системы.

Соединение ГИЖ-298 вводили после 20-минутной фоновой (контрольная судорожная активность) записи ЭЭГ и затем продолжали регистрировать ЭЭГ на фоне соединения в течение 1,5 ч. В электрограммах каждой из структур ЭЭГ анализировали в периоды от 3 до 5 мин и определяли среднее число пароксизмальных разрядов за 1 мин и длительность пароксизмальных разрядов за 1 мин.

Результаты и обсуждение

Установлено, что на первой стадии формирования эпилептической системы (через 48 ч после создания эпилептического очага) соединение ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (внутрибрюшинно, однократно) оказывает выраженное противосудорожное действие.

Под влиянием соединения в коре, гиппокампе и гипоталамусе устраняются судорожные проявления, уменьшаются амплитуды ЭЭГ активности, нормализуется динамика основных ритмов и восстанавливается структура ЭЭГ (рис. 1). Наиболее ярко нормализация ЭЭГ под влиянием соединения ГИЖ-298 наблюдается в ипсилатеральной коре и в гипоталамусе (рис. 1).

Соединение ГИЖ-298 существенно и статистически достоверно снижает число судорожных разрядов во всех исследованных структурах: ипсилатеральной коре, контралатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе (табл. 1). Так, в ипсилатеральной коре среднее число разрядов за 1 мин снижается в 1,6 раза по сравнению с контролем, в контралатеральной коре — в 1,4 раза, в гиппокампе — в 1,3 раза и в гипоталамусе — в 1,6 раза по сравнению с контролем. При этом, наибольшая выраженность эффекта (уменьшение разрядов в 1,6 раза по сравнению с контролем) наблюдалась в ипсилатеральной коре и гипоталамусе (табл. 1).

Наряду с сокращением числа разрядов в структурах мозга, соединение ГИЖ-298 статистически достоверно уменьшает длительность разрядов за минуту в ипсилатеральной коре (в 1,4 раза), в и гипоталамусе (в 1,7 раза) (табл. 1). В гиппокампе и контралатеральной коре уменьшение длительности разрядов за минуту после введения соединения ГИЖ-298 происходит на уровне тенденции (табл. 1).

Таким образом, соединение ГИЖ-298 оказывает выраженный противосудорожный эффект на модели очаговой (фокальной) эпилепсии, индуцированной кобальтом у крыс. На первой стадии формирования эпилептической системы соединение ГИЖ-298

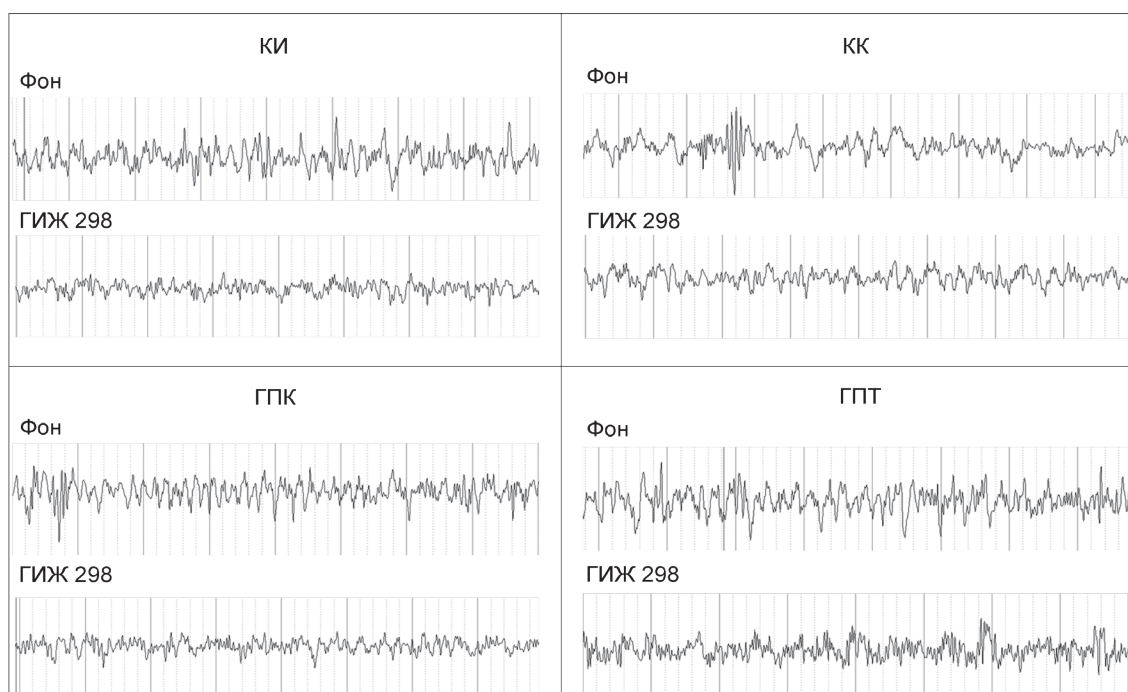


Рис. 1. Электрограммы структур мозга крыс с кобальтовой эпилепсией до (фон) и после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (однократно, внутривенно) на первой стадии формирования эпилептической системы
Примечание: КИ — ипсилатеральная кора; КК — контралатеральная кора; ГПК — гиппокамп; ГПТ — гипоталамус. Фон — запись ЭЭГ судорожной активности до введения соединения ГИЖ-298

Таблица 1

Влияние соединения ГИЖ-298 на судорожную активность в электрограммах структур мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 1-й стадии формирования эпилептической системы

Структуры мозга	Контроль (фон)		Соединение ГИЖ-298 (60 мг/кг, в/в)	
	число разрядов за минуту	продолжительность разрядов ЭпА (в секунду за минуту)	число разрядов ЭпА за минуту	продолжительность разрядов ЭпА (в секунду за минуту)
Кора ипсилатеральная	16,7±0,6	3±0,1	10,7±1,1*	2,2±0,1*
Кора контралатеральная	15,2±1,1	2,4±0,4	11,3±1,1*	1,9±0,3
Гиппокамп ипсилатеральный	18,4±1,0	2,5±0,2	14,1±1,0*	2±0,1
Гипоталамус ипсилатеральный	16,2±1,7	2,1±0,3	10,2±1,8*	1,25±0,2*

Примечание: * — отличие от фоновых показателей, при $p \leq 0,05$.

статистически достоверно уменьшает как число эпилептических разрядов в ипсилатеральной коре, контралатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе и снижает продолжительность разрядов в ипсилатеральной коре и гипоталамусе. Полученные данные свидетельствуют о том, что электрофизиологический

механизм противосудорожного действия соединения ГИЖ-298 на стадии развития эпилептической системы определяется его влиянием на первичные очаги эпилептической активности в ипсилатеральной коре и гипоталамусе.

Литература

1. Авакян Г.Н., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Маркина Н.В., Митрофанов А.А. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 2: 7–10.
 2. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, М.: изд ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. 2012, 1 (14): 235–250.

3. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Гайдюков И.О., Гудашева Т.А., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В. Производные О-(2-R-оксимов 4-бензоил) пиридинов, обладающие противосудорожной и противогипоксической активностью как средства лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний. Заявка на патент № 2016100425 от. 12.01.2016.
 4. Bregman F., Le Saux S., Trotter L., Chauvel P., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy. J. Neural Transmission. 1985; 63: 109–118.
 5. Bures J., Petran M., Zachar J. Electrophysiological methods in biological research, Prague, 1960: 534.