

Изучение электрофизиологических механизмов противосудорожного действия оригинального аналога леветирацетама – соединения ГИЖ-290

Воронина Т. А., Литвинова С. А., Гладышева Н. А., Яковлева А. А.

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

Аннотация. В исследовании использована методика кобальтовой эпилепсии, которая позволяет у крыс с долгосрочно вживлёнными в корковые и подкорковые структуры мозга электродами в течение длительного времени мониторировать динамику образования и мигрирования Эпи-очагов. Установлено, что в контроле на 1-й стадии развития Эпи системы Эпи активность наиболее выражена в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, а на 2-й – стабильной стадии развития Эпи системы – в контрлатеральной коре и подкорковых структурах. Соединение ГИЖ-290 (оригинальный структурный аналог леветирацетама) уменьшает число Эпи разрядов и их длительность на 2-й, стабильной стадии развития Эпи системы. Структурной мишенью действия соединения ГИЖ-290 являлся гиппокамп. Соединение ГИЖ-290 избирательно статистически значимо уменьшает как число, так и длительность Эпи разрядов только в гиппокампе и не влияет на очаги эпилептической активности в ипси- и контрлатеральной коре и гипоталамусе.

Ключевые слова: соединение ГИЖ-290; фенил-пирролидон; кобальтовая эпилепсия; ЭЭГ; эпилептическая система; крысы; гиппокамп

Для цитирования:

Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А., Яковлева А.А. Изучение электрофизиологических механизмов противосудорожного действия оригинального аналога леветирацетама – соединения ГИЖ-290. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):38–44. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-38-44>

Поступила: 24 октября 2020 г. **Принята:** 04 ноября 2020 г. **Опубликована:** 20 февраля 2021 г.

Study of the electrophysiological mechanisms of anticonvulsant action of the original levetiracetam analog the compound GIZH-290

Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, Yakovleva AA

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Abstract. The study used the method of cobalt epilepsy, which allows rats with long-term implanted electrodes in the cortical and subcortical structures of the brain to monitor the dynamics of the formation and migration of Epi-foci for a long time. It was found that in the control at the 1st stage of development of the Epi system, Epi activity is most pronounced in the electrocorticograms of the ipsilateral cortex, and at the 2nd, stable stage of development of the Epi system – in the contralateral cortex and subcortical structures. The compound GIZH-290 (the original structural analogue of levetiracetam) reduces the number of Epi discharges and their duration at the 2nd, stable stage of the development of the Epi system. The target structure of the GIZH-290 compound was the hippocampus. The compound GIZH-290 selectively statistically significantly reduces both the number and duration of Epi – discharges only in the hippocampus and does not affect the foci of epileptic activity in the ipsi- and contralateral cortex and hypothalamus.

Keywords: compound GIZH-290; phenylpyrrolidone; cobalt epilepsy; EEG; epileptic system; rats; hippocampus

For citations:

Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, Yakovleva AA. Study of the electrophysiological mechanisms of anticonvulsant action of the original levetiracetam analog the compound GIZH-290. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(1):38–44. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-38-44>

Received: October 24, 2020. **Accepted:** November 04, 2020. **Published online:** February 20, 2021

Введение / Introduction

Эпилепсия является одним из наиболее распространённых неврологических заболеваний, которой страдают около 75 млн человек в мире (дети, взрослые и пожилые; мужчины и женщины), и представляет собой гетерогенную группу заболеваний (около 40 форм), имеющих определённые клинические проявления и различный прогноз [1–5]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии, не менее чем у 30–40 % пациентов развивается фармакорезистентность, и у них не удаётся добиться полного прекращения приступов на фоне противоэпилептической терапии [1, 2, 6]. Противоэпилептическими препаратами (ПЭП) первой линии для лечения различных форм эпилепсии в настоящее время являются вальпроаты, карбамазепин и леветирацетам (ЛЕВ), основными преимуществами ЛЕВ перед другими ПЭП является его низкая токсичность и способность преодолевать фармакорезистентность при лечении традиционными ПЭП [1, 7, 8].

Соединение ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты) является оригинальным аналогом ЛЕВ, синтезированным в отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Исследование его фармакологических свойств в лаборатории психофармакологии показали, что соединение ГИЖ-290 в диапазоне доз 2,5–10 мг/кг обладает отчётливой противосудорожной активностью и также, как ЛЕВ (600 мг/кг), оказывает эффект в специфических для рацетамов тестах антагонизма с пилокарпином и литий пилокарпином [9].

Согласно современным представлениям, генерация эпилептических приступов в мозге определяется формированием эпилептической системы (Эпи система), которая вовлекает различные корковые и подкорковые структуры мозга, и защитной – противоэпилептической системы [1, 10–14]. По определению Г.Н. Крыжановского [10, 11], Эпи система – это динамическая, постепенно усложняющаяся патологическая структурно-функциональная система. Структура мозга, в которой расположен Эпи очаг, становится де-

терминатной (доминантной) структурой и навязывает свою активность другим структурам мозга, образуя в них вторичные Эпи очаги и, таким образом, формируя Эпи систему мозга, которая состоит из структур с очагами Эпи активности, путей распространения Эпи разрядов и структур, способствующих генерализации Эпи разряда. Клинические проявления припадков зависят от локализации Эпи очага и от особенностей организации Эпи системы.

В исследованиях, выполненных нами ранее [15, 16], по выявлению структурных мишеней мозга, на которые оказывает действие ЛЕВ, показано, что на второй стадии формирования Эпи системы наибольшая выраженность противосудорожного эффекта ЛЕВ выявляется в гиппокампограммах, что выражается в нормализации биоэлектрической активности и появлении регулярного тета-ритма, что свидетельствует о влиянии ЛЕВ на гиппокампальные очаги эпилептиформной активности и в меньшей степени на корковые.

Целью настоящего исследования явилось изучение электрофизиологических механизмов реализации противосудорожного действия оригинального аналога леветирацетама — соединения ГИЖ-290 с выявлением структурных мишеней мозга, на которые направлено действие соединения.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Исследование проводили на аутбредных половозрелых крысах самцах массой 220–250 г, полученных из питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утверждёнными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51. Организацию и проведение работы осуществляли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ №199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU

Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Заркусова» (Протокол №1 от 31.01.2020 г.).

Методика фокальной хронической кобальт-индуцированной эпилепсии, используемая в настоящем исследовании, моделирует парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте и широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России [15–18] и за рубежом [19–21] и рекомендована Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России [22].

Операции по вживлению долгосрочных электродов в структуры мозга крыс (в сенсомоторную зону коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) осуществляли под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс. Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещался в носовой кости черепа. Корковые электроды изготавливались из нихромовой проволоки диаметром 120 микрон, в лаковой изоляции. Кончик электрода зачищался. В качестве подкорковых электродов использовалась нихромовая проволока диаметром 70–90 микрон. Концы электродов припаивались к серебряным штырькам, которые крепились на поверхности черепа зубным висфат-цементом протакрилом. Запись биоэлектрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты.

Эпилептогенный очаг создавали аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность сенсомоторной области коры левого полушария мозга крыс (ипсилатеральная кора) (рис. 1). 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

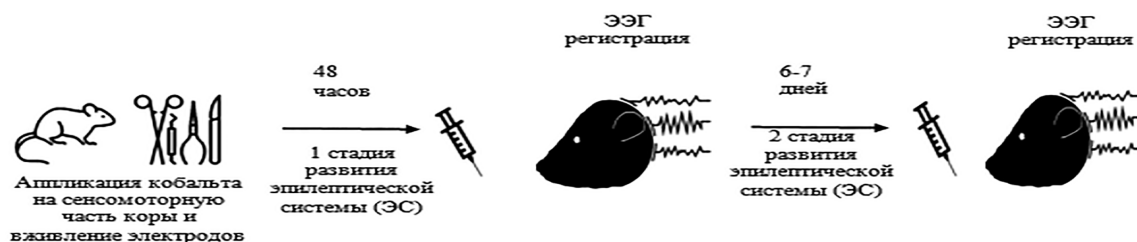


Рис. 1. Схема ЭЭГ исследований на модели хронической кобальтовой эпилепсии

Figure 1. Scheme of EEG studies on the model of chronic cobalt epilepsy

опускалась на поверхность коры (твёрдая мозговая оболочка предварительно вскрывалась тонкой инъекционной иглой). В развитии эпилептической системы, вызванной аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга, выделяют несколько стадий. Основными из них являются стадия формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов через 48 часов после операции, стадия генерализованной эпилептиформной активности (ЭпА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов на 6-й день после аппликации кобальта (вторая стадия развития ЭпА).

Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «Нейросенсор-Нейро-КМ» (СТАТОКИН, Россия), работающего на базе IBM-PC Intel Core i5, с установленными фильтрами на 32 Гц, с постоянной времени (0,03 с) и записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных.

Исследуемое вещество ГИЖ-290 (5 мг/кг) и леветирацетам (200 мг/кг) вводили внутривенно на 2- и 6-й день после фоновой записи, которая проводилась в течение 15–30 мин, и противосудорожный эффект соединения регистрировали через 1 и 2 часа после введения. Динамика эпилептической активности (ЭпА) у крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом и влияния на неё веществ регистрировалась через 48 часов после аппликации кобальта (1-я стадия) и через 6 дней (2-я стадия) развития эпилептической системы (ЭС). Оценивали изменение числа и длительности разрядов в минуту в следующих структурах мозга крыс: ипсилатеральной коре, контрлатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе.

Статистическая обработка результатов / Statistical processing of results

После проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка достоверность отличий между группами определяли методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При статистической обработке экспериментальных данных использовали критерий Стьюдента. Подсчитывались средние значения и стандартные ошибки среднего (стандартное отклонение) ($M \pm s.e.m.$).

Результаты исследования и обсуждение / Research results and discussion

Динамика эпилептической активности (ЭпА) на модели кобальтовой эпилепсии (контрольные исследования) / Dynamics of epileptic activity (EpA) on the model of cobalt epilepsy (control studies)

Аппликация кобальта на кору головного мозга крысы вызывает гиперактивность нейронов, локализованных в месте введения, что выражается в появлении эпилептиформных пароксизмальных разрядов на

ЭЭГ. Формирующийся эпилептогенный очаг является началом развития динамической постоянно усложняющейся структурно-функциональной системы. Функциональная организация этой системы характеризуется наличием детерминантного и зависимых очагов. При этом детерминантный очаг усиливает и синхронизирует активность других очагов, объединяя их в единый комплекс.

На 1-й стадии развития Эпилептической системы (через 48 часов после аппликации кобальта) фоновая запись ЭЭГ (контроль) крыс показала, что разряды ЭпА выявлялись во всех исследуемых структурах (табл. 1) и характеризовались острыми высокоамплитудными волнами, пиками, а также синхронно возникающими пароксизмальными разрядами. Наибольшее число разрядов $5,8 \pm 0,28$ и наибольшая их продолжительность $1,33 \pm 0,47$ наблюдалась в ипсилатеральной коре, в зонах, близких месту в сенсомоторной области коры левого полушария, куда накладывали кобальт. В подкорковых структурах и контрлатеральной коре число разрядов и их длительность были значительно меньше (табл. 1). Так в гиппокампе число разрядов составило $3,72 \pm 0,37$, а длительность разрядов $0,3 \pm 0,08$.

На 2-й стадии развития Эпилептической системы в контроле (фоновая запись) у крыс отмечалось формирование вторичных очагов, регистрируемых по увеличению числа разрядов и их длительности в электрограммах контрлатеральной коры и подкорковых структурах, которые в ипсилатеральной коре были выражены в меньшей степени (табл. 2, рис. 2). Во второй стадии развития Эпи системы, в сравнении с показателями судорожной активности в первой стадии, число Эпи разрядов в контрлатеральной коре увеличилось в 2,5 раза, в гипоталамусе — в 2,5 раза и в гиппокампе — в 2 раза.

Полученные результаты свидетельствуют о перемещении генерирующих пароксизмальную активность очагов из ипсилатерального полушария в контрлатеральное полушарие и подкорковые структуры.

При наличии очага (фокальная эпилепсия) в сенсомоторной коре распространение ЭпА по коре происходит благодаря кортикальным механизмам с вовлечением интернейронов. Наряду с этим, распространение ЭпА происходит через кортикоталамокортикальную активацию с образованием вторичных очагов в контрлатеральной коре и подкорковых структурах, а нисходящие влияния реализуются через кортикоспинальный путь [1, 10–14]. При лимбических очагах в Эпи систему вовлекаются образования гиппокампального круга, поясная извилина, свод, передняя комиссура и другие [1, 10–14].

Влияние соединения ГИЖ-290 на динамику эпилептической активности (ЭпА) у крыс на модели кобальтовой эпилепсии / Effect of the compound GIZH-290 on the dynamics of epileptic activity (EpA) in rats on the model of cobalt epilepsy

Таблица 1

Влияние ГИЖ-290 на число и длительность судорожных разрядов на 1-й стадии формирования Эпи системы в корковых и подкорковых структурах мозга крыс

Table 1

Effect of GIZH-290 on the number and duration of convulsive discharges at the 1st stages of Epi system formation in the cortical and subcortical structures of the rat brain

Структуры мозга Brain structures	Контроль (фоновая запись) / Control (background recording)		ГИЖ-290 (5 мг/кг) через 1 час / GIZH-290 (5 mg/kg) after 1 h	
	Число разрядов ЭпА за минуту / Average number of discharges per minute	Длительность разрядов ЭпА, за минуту, с / Average duration of di scharges per minute	Число разрядов ЭпА за минуту / Average number of discharges per minute	Длительность разрядов ЭпА, за минуту / Average duration of dischar ges per minute
	1 стадия формирования Эпилептической системы / 1st stage of Epi system development (epileptogenesis)			
Кора ипсилатеральная / Ipsilateral cortex	5,8±0,28	1,33±0,47	7,6±0,56	1,19±0,28
Кора контрлатеральная / Contralateral cortex	4,36±2,16	0,4±0,14	3,45±1,06	0,4±0,28
Гипоталамус / Hypothalamus	3,75±0,77	0,62±0,53	4,3±0,98	0,4±0,14
Гиппокамп / Hippocampus	3,72±0,37	0,3±0,08	4,62±2,36	0,39±0,04

Таблица 2

Влияние ГИЖ-290 на число и длительность судорожных разрядов на 2-й стадиях формирования Эпи системы в корковых и подкорковых структурах мозга крыс

Table 2

Effect of GIJ-290 on the number and duration of convulsive discharges at the 2nd stage of Epi system formation in the cortical and subcortical structures of the rat brain

Структуры Мозга / Brain structures	Контроль (фоновая запись) / Control (background recording)		ГИЖ-290 (5 мг/кг) через 1 час / GIZH-290 (5 mg/kg) after 1 h	
	Число разрядов ЭпА за минуту / Average number of discharges per minute	Длительность разрядов ЭпА, за минуту, с / Average duration of disc harges per minute	Число разрядов ЭпА за минуту / Average number of discharges per minute	Длительность разрядов ЭпА, за минуту / Average duration of dis charges per minute
	2 стадия формирования Эпилептической системы / 2nd stage of Epi system development (epileptogenesis)			
Кора ипсилатеральная / Ipsilateral cortex	8,36±1,86	1,43±0,07	10,98±0,64	1,51±0,1
Кора контрлатеральная / Contralateral cortex	10,95±2,19	1,99±0,19	6,97±2,41	0,91±0,12
Гипоталамус / Hypothalamus	9,34±1,89	1,13±0,24	9,8±2,17	1,05±0,23
Гиппокамп / Hippocampus	6,87±0,39	1,03±0,09	4,74±0,72*	0,63±0,04*

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном (парный критерий Стьюдента).

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to the background (Student's paired test).

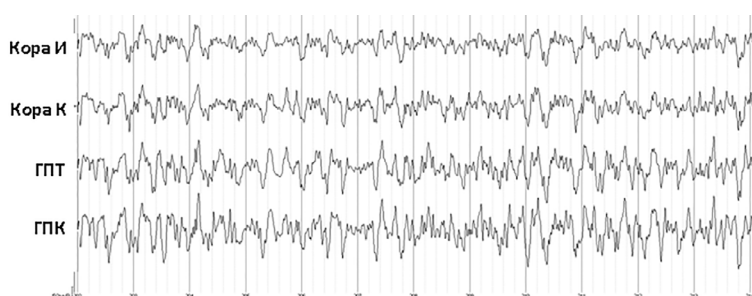


Рис. 2. Биоэлектрическая активность (фоновая запись) в структурах мозга крыс (Кора И — ипсилатеральная кора, Кора К — контрлатеральная кора, ГПТ — гипоталамус, ГПК — гиппокамп) на 2-й стадии развития Эпи системы

Figure 2. Bioelectric activity (background recording) in rat brain structures (Кора И — ipsilateral cortex, Кора К — contralateral cortex, ГПТ — hypothalamus, ГПК — hippocampus) at the 2nd stage of Epi system development

На 1-й стадии развития Эпилептической системы соединение ГИЖ-290 в дозе 5 мг/кг (внутрибрюшинно) через 1 час после введения не оказывало влияния на пароксизмальную активность крыс, индуцированную кобальтом, что регистрировалось по отсутствию изменений, по сравнению с контролем. Число Эпи разрядов и их длительность существенно не изменялась по сравнению с контролем во всех структурах мозга: ипсилатеральной коре, контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе (см. табл. 1).

На 2-й стадии формирования Эпилептической системы через 1 час после введения соединения ГИЖ-290 (5 мг/кг (внутрибрюшинно)) наблюдалось статистически достоверное ($p \leq 0,05$) уменьшение числа эпилептических разрядов (на 31 %) и длительности эпилептических разрядов (на 38 %) в гиппокампе (см. табл. 2, рис. 3). Вместе с тем, соединение ГИЖ-290 не оказывало существенного влияния на ЭПА в других исследуемых структурах мозга: ипсилатеральной коре, контралатеральной коре и гипоталамусе (см. табл. 2, рис. 3).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что на первой стадии развития Эпи системы эпилептическая активность у контрольных крыс с кобальт-индуцированным Эпи очагом была более выражена в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, тогда как в подкорковых структурах — латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе — эпилептиформная активность была представлена в меньшей степени. В противоположность этому, на второй стадии развития Эпи системы ЭПА была более выражена в подкорковых структурах. Полученные в настоящем исследовании данные о состоянии Эпи системы на 1-й и 2-й стадиях её развития у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом соответствуют результатам исследований, полученным ранее [15–21].

Установлено, что соединение ГИЖ-290 — оригинальный структурный аналог ЛЕВ на модели хронической парциальной эпилепсии, индуцированной аппликацией кобальта, уменьшает число Эпи разрядов и их длительность на 2-й, стабильной стадии развития Эпи системы. Структурой-мишенью действия соединения ГИЖ-290 являлся гиппокамп, поскольку соединение избирательно статистически значимо уменьшает как число, так и длительность Эпи раз-

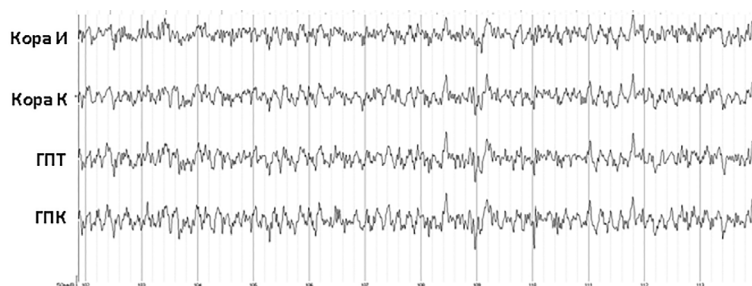
рядов только в гиппокампе и не влияет на очаги ЭПА в ипси- и контралатеральной коре и гипоталамусе. Показано, что гиппокамп, по сравнению с другими структурами мозга, имеет наиболее низкий порог возникновения эпилептических разрядов, но в тоже время клонические и тонические судороги возникают лишь при существенном увеличении электрической стимуляции [1, 10, 11].

Известно, что клинические проявления припадков и коморбидные нарушения зависят от локализации Эпи очага и от особенностей организации Эпи системы. Структурной мишенью действия соединения ГИЖ-290, также как и ЛЕВ, является гиппокамп — структура мозга, принимающая участие в различных процессах: механизмах памяти, эмоционального поведения, в регуляции вегетативных реакций, в управлении произвольными движениями и др. Наиболее ярко проявляется участие гиппокампа в процессах памяти: внимания, кратковременной памяти и её консолидации, функционировании пространственной памяти [23–26]. Уменьшение объёма гиппокампа является одним из ранних диагностических признаков при болезни Альцгеймера. При поражении гиппокампа у больных с синдромом Корсакова утрачивается память на текущие события при сохранности долговременной памяти. При двустороннем поражении гиппокампа, в частности, при хирургическом удалении очага эпилептической активности в случаях височной эпилепсии, у пациентов также возникают нарушения памяти.

В недавнем исследовании, опубликованном в 2019 г. в *Science* [26], при изучении процессов пространственной памяти у крыс с использованием различных лабиринтов, показано, что ключевым механизмом, лежащим в основе планирования действий и консолидации памяти, являются особые остроконечные пульсирующие волны в электрической активности нейронов гиппокампа. Показано, что когда у крысы начинает формироваться новая поведенческая стратегия с привлечением прошлого опыта (при её помещении в новый лабиринт) у неё в гиппокампе повышается частота длинных волн (длительностью более 100 миллисекунд). Ранее нами было показано, что ГИЖ-290 оказывает позитивное влияние на память, что выражается в способности соединения улучшать как процесс обучения, так и процесс вос-

Рис. 3. Влияние соединения ГИЖ-290 (5 мг/кг) на биоэлектрическую активность в структурах мозга крыс (Кора И — ипсилатеральная кора, Кора К — контралатеральная кора, ГПТ — гипоталамус, ГПК — гиппокамп) на 2-й стадии развития Эпи системы

Figure 3. Effect of the compound GIZH-290 (5 mg/kg) on bioelectric activity in rat brain structures (Kopa И — ipsilateral cortex, Kopa К — contralateral cortex, ГПТ — hypothalamus, ГПК — hippocampus) at the 2nd stage of Epi system development



произведения пространственного навыка в водном лабиринте Морриса [9].

Таким образом, можно полагать, что в механизм реализации противосудорожного и мнемоторного эффектов соединения ГИЖ-290 вовлекаются гиппокампальные структуры.

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект № 0521-2019-0007) «Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воронина Татьяна Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3566-6203

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Voronina Tatiana A.
Corresponding author

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3566-6203

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литвинова Светлана Александровна

ORCID ID: 0000-0001-9139-2334

к. б. н., в. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Litvinova Svetlana A.

ORCID ID: 0000-0001-9139-2334

PhD in Biological Sci., leading researcher Laboratory of Psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Гладышева Наталия Анатольевна

Лаборант исследователь лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Gladysheva Natalia A.

Laboratory assistant researcher of the Laboratory of Psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Яковлева Алла Анваровна

Лаборант исследователь лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Yakovleva Alla A.

Laboratory assistant researcher of the Laboratory of Psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей*. — М.: Медицина; 2019. — 893 С. [Karlov VA. *Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors*. Moscow: Medicine; 2019. (In Russ).]
2. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. *Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей*. — М.: 2007. — 148 С. [Avakyan GN, Voronina TA, Khromykh EA. *Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachei*. Moscow: 2007. (In Russ).]
3. ВОЗ World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. 2017.
4. Hauser WF. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Proceeding of the conference Moscow*. 2013;83—117.
5. Wolf P. Nosology of the epilepsies and its reflection in classification. *Comprehensive Epileptology. Proceeding of the conference Saint Petersburg*. 2011;181—189.
6. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(3):397—406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
7. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev*. 2007;13(1):57—78. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2007.00005.x.

8. Mohanraj R, Parker PG, Stephen LJ, Brodie MJ. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure*. 2005;14(1):23—27. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.02.006.

9. Ковалев И.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В. Сравнение противосудорожных и мнемоторных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирacetам и пирacetам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(6):13—18. [Kovalev IG, Voronina TA, Litvinova SA, Zhmurenko LA, Mokrov GV. Comparison of the anticonvulsant and mnemotropic properties of new derivatives of 4-phenylpyrrolidone, Levetiracetam, and Piracetam in outbred mice and rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(6):13—18. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-13-18

10. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М.: Медицина; 1980, 359 С. [Kryzhanovskiy GN. *Determinantnye struktury v patologii nervnoy sistemy*. Moscow: Medicine; 1980. (In Russ).]

11. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология. — М.: Медицина; 2002, 247 С. [Kryzhanovskiy GN. *Disregulyacionnaya patologiya*. Moscow: Medicine; 1980. (In Russ).]

12. Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэлектроэнцефалография. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 288 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). [Nerobkova LN, Avakyan GG, Voronina TA, Avakyan GN.

Klinicheskaya elektroencefalografiya. Farmakoelektroencefalografiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).]

13. Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Литвинова С.А., Авакян Г.Н. Новые биомолекулярные мишени для создания противоэpileптических препаратов. *Эpileпсия и пароксизмальные состояния*. 2015;7(4):59–65. [Voronina TA., Avakyan GG, Nerobkova LN, Litvinova SA, Avakyan GN. New biomolecular targets for antiepileptic drugs. *Epilepsy and Paroxysmal conditions*. 2015;7(4):59–65. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.059-065

14. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep*. 2013;65(4):787–801. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71060-0.

15. Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Кутепова И.С., Авакян Г.Г., Авакян Г.Н. Особенности действия левитинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эpileпсией. *Эpileпсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(1):52–62. [Litvinova SA, Voronina TA, Nerobkova LN, Kuteпова IS, Avakyan GG, Avakyan GN. Effects of levetinol on epileptiform activity of the brain in rats with cobalt-induced epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(1):52–62. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062

16. Litvinova Svetlana, Voronina Tatyana, Nerobkova Lubov, Kuteпова Inga, Avakyan Georgii, and Avakyan Gagik. Levetiracetam effect and electrophysiological mechanism of action in rats with cobalt-induced chronic epilepsy. *Eur J Pharmacol*. 2019;854:380–386. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.041.

17. Авакян Г.Н., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Маркина Н.В., Митрофанов А.А. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эpileптической системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(2):7–10. [Avakyan GN, Nerobkova LN, Voronina TA, Markina NV, Mitrofanov AA. The effect of carbamazepine on structural and functional connections in the development of the epileptic system. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(2):7–10. (In Russ).]

18. Воронина Т.А., Стойко М.И., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Крайнева В.А. Анализ влияния фенитоина на распространение судорог и эpileптический статус, вызванный нейротоксином гомоцистеи-

ном тиаляктоном у крыс с кобальтовой эpileпсией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;66(1):5–8. [Voronina TA, Stoiko MI, Nerobkova LN, Avakyan GN, Kraineva VA. Analysis of the effect of phenytoin on the spread of seizures epileptic status caused by the neurotoxin homocysteine thialactone in rats with cobalt epilepsy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2003;66(1):5–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2002-65-1-15-18

19. Bregman B, F Le Saux, Trottier S, Chauvel P, Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J Neural Transm*. 1985;63(2): 109–118. DOI: 10.1007/BF01252611.

20. Hyon Mee Chun, Jae Moon Kim1, Young Ho Lee. Pattern of Hippocampal Cell Changes in Cobalt / Homocysteine induced Status Epilepticus. *The Korean J. Anat*. 2002;35(1): 37–42.

21. Walton NY, Jaing Q, Hyun B, Treiman DM. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996;24(1):19–28. DOI: 0.1016/0920-1211(96)00007-1.

22. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. — М.: Гриф и К; 2012; Часть 1. Глава 14: С.235–350. [Voronina TA, Nerobkova LN. Guidelines for the preclinical study of anticonvulsant activity of drugs. Guidelines for preclinical studies of drugs. Moscow: Grif I K; 2012; Part 1. Chapter 14: p. 235–350 (In Russ).]

23. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. — М.: Наука; 1975, 388 С. [Vinogradova OS. Gippokamp i pamyat'. Nauka. 1975. (In Russ).]

24. Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(40):14515–14120. DOI: 10.1073/pnas.0406344101.

25. Mizuno K, Giese K.P. Hippocampus-dependent memory formation: do memory type-specific mechanisms exist? *J Pharmacol Sci*. 2005;98(3): 191–197. DOI: 10.1254/jphs.crj05005x.

26. Fernández-Ruiz A, Oliva A, Fermino de Oliveira E, Rocha-Almeida F, Tingley D, Buzsáki G. Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory. *Science*. 2019;364(6445)61082–1086. DOI: 10.1126/science.aax0758.