



Влияние лигандов Sigma1R на судороги, вызванные блокадой ортостерического участка и хлорного канала ГАМК_A-рецептора

Шангин С. В.¹, Вахитова Ю. В.², Воронин М. В.³, Середенин С. Б.³

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Ранее была показана роль шаперона Sigma1R в модуляции эффектов аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов, однако его влияние на процессы, связанные с ортостерическим сайтом связывания ГАМК и ионным каналом рецептора, остаётся малоизученным. При этом вопрос о вовлечённости Sigma1R в противосудорожный механизм действия агониста Sigma1R фабомотизола в условиях ингибирования ортостерического сайта связывания ГАМК или ионного канала рецептора остаётся открытым, несмотря на установленную Sigma1R-зависимость его эффекта в модели судорог, вызванных пентилентетразолом.

Цель работы. Оценить влияние лигандов Sigma1R PRE-084, BD-1047 и фабомотизола на пороги судорожных реакций в модели экспериментальных судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пикротоксина и бикикуллина.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах мышей ICR. Судороги индуцировали внутривенной инфузией бикикуллина или пикротоксина. Фабомотизол (20 мг/кг), PRE-084 (10 и 20 мг/кг) и BD-1047 (10 и 20 мг/кг) вводили внутрибрюшинно за 90 минут до конвульсанта. Регистрировали пороговые дозы для возникновения клонических подергиваний, генерализованных клонических и тонических судорог.

Результаты. Установлено противосудорожное действие фабомотизола в дозе 20 мг/кг, которое ослаблялось антагонистом Sigma1R шаперона BD-1047. Для селективного агониста Sigma1R шаперона PRE-084, также как и для антагониста BD-1047, собственных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. В результате проведённого исследования установлено, что противосудорожное действие фабомотизола на моделях бикикуллин- и пикротоксин-индуцированных судорог опосредовано активацией Sigma1R. Отличие фармакологического действия фабомотизола от эффектов классического агониста PRE-084 указывает на возможность существования дополнительных, пока не изученных механизмов взаимодействия Sigma1R с ГАМК_A-рецептором, что открывает новые направления для дальнейших исследований.

Ключевые слова: ГАМК_A-рецепторы; фабомотизол; бикикуллин; пикротоксин; судороги; шаперон Sigma1R; BD 1047; PRE-084

Для цитирования:

Шангин С. В., Вахитова Ю. В., Воронин М. В., Середенин С. Б. Влияние лигандов Sigma1R на судороги, вызванные блокадой ортостерического участка и хлорного канала ГАМК_A-рецептора. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):112–117. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-112-117>. EDN: WSRFNX

Поступила: 20.11.2025. В доработанном виде: 21.12.2025. Принята к печати: 28.12.2025. Опубликовано: 30.12.2025.

Influence of Sigma1R ligands on seizures induced by blockade of the orthosteric site and chloride channel of the GABA_A receptor

Stanislav V. Shangin¹, Yulya V. Vakhitova², Mikhail V. Voronin³, Sergey B. Seredenin³

¹ Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Centre for Strategic Planning, of the Federal medical and biological agency, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The role of the Sigma1R chaperone in modulating the effects of allosteric modulators of GABA_A receptors has been previously demonstrated. However, its influence on processes associated with the orthosteric GABA-binding site and the chloride channel of the receptor remains poorly understood. Despite the established Sigma1R-dependent effect of fabomotizole in the pentylenetetrazole-induced seizure model, the involvement of Sigma1R in its anticonvulsant mechanism under conditions of orthosteric GABA-binding site or chloride channel inhibition remains unclear.

Objective. To evaluate the influence of Sigma1R ligands PRE-084, BD-1047, and fabomotizole on seizure thresholds in mouse models of seizures induced by intravenous administration of bicuculline and picrotoxin.

Materials and Methods. The study was conducted on male ICR mice. Seizures were induced by intravenous infusion of bicuculline or picrotoxin. Fabomotizole (20 mg/kg), PRE-084 (10 and 20 mg/kg), and BD-1047 (10 and 20 mg/kg) were administered intraperitoneally 90 minutes prior to the convulsant. Threshold doses for the onset of clonic jerks, generalized clonic, and tonic seizures were recorded.

Results. An anticonvulsant effect of fabomotizole at a dose of 20 mg/kg was demonstrated, which was attenuated by the Sigma1R chaperone antagonist BD-1047. No intrinsic effects were observed for either the selective Sigma1R agonist PRE-084 or the antagonist BD-1047.

Conclusion. The present study demonstrated that the anticonvulsant action of fabomotizole in bicuculline- and picrotoxin-induced seizure models is mediated by Sigma1R activation. The difference between the pharmacological action of fabomotizole and that of the classical agonist PRE-084 suggests the existence of additional, as yet unstudied, mechanisms of Sigma1R interaction with the GABA_A receptor, which opens new avenues for further research.

Keywords: GABA_A receptors; fabomotizole; bicuculline; picrotoxin; seizures; Sigma1R chaperone; BD-1047; PRE-084

For citations:

Shangin SV, Vakhitova YuV, Voronin MV, Seredenin SB. Influence of Sigma1R ligands on seizures induced by blockade of the orthosteric site and chloride channel of the GABA_A receptor. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):112–117. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-112-117>. EDN: WSRFNX

Received: 20.11.2025. **Revision received:** 21.12.2025. **Accepted:** 28.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

В предыдущих работах показано, что стандартные антагонисты Sigma1R подавляли, а агонисты усиливали противосудорожные эффекты положительного аллостерического модулятора (ПАМ) ГАМК_A-рецептора диазепама [1, 2]. Небензодиазепиновый анксиолитик фабомотизол, агонист Sigma1R шаперона (Sigma1R) [3] также усиливал влияние ПАМ [1]. А блокада Sigma1R антагонистом BD-1047 препятствовала проявлению его анксиолитических свойств [3]. На модели судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пентилентетразола (PTZ), показано, что фабомотизол обладает противосудорожным действием, зависимым от взаимодействия с Sigma1R [4].

Агонист Sigma1R PRE-084 повышал эффекты ПАМ ГАМК_A-рецептора, бензодиазепинов и барбитуратов, а антагонист BD-1047 их ослаблял [1]. Таким образом, было доказано, что аллостерическая модуляция ГАМК трансмиссии зависит от активности Sigma1R.

Исследования, посвящённые анализу взаимоотношений Sigma1R с ортостерическим участком ГАМК_A-рецептора, непосредственно связывающим ГАМК, выполненные на нокаутных по шаперону животных, выявили снижение порога судорожных эффектов бикукуллина [5]. Сходные результаты получены при использовании антагониста Sigma1R [6]. Как известно, бикукуллин является конкурентным антагонистом ГАМК_A-рецепторов. Связываясь с ортостерическим участком в области контакта β/α субъединиц в экстраклеточном домене рецептора, бикукуллин препятствует взаимодействию ГАМК с сайтом связывания и снижает проводимость хлорных токов за счёт как уменьшения времени, так и частоты открытия канала [7]. Пикротоксин — неконкурентный антагонист ГАМК_A-рецепторов — блокирует ионный ток, проходящий через канал, путём взаимодействия с аминокислотными остатками субъединиц, формирующих канал. Пикротоксин, в отличие от бикукуллина, не препятствует связыванию ГАМК с ортостерическим сайтом, но стабилизирует закрытое состояние канала при активации агонистом [8].

Данная работа является продолжением исследований взаимосвязи шаперона Sigma1R и ГАМК_A-рецепторов на ортостерических участках связывания ГАМК и хлорного канала с использованием стандартных анализаторов — бикукуллина и пикротоксина.

Материалы и методы / Materials and methods

Реактивы / Reagents. При выполнении экспериментальной работы использовали следующие реактивы: BD-1047 hydrobromide (N'-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N,N,N'-trimethylethane-1,2-diamine, Tocris Bioscience, Bristol, UK); PRE-084 hydrochloride (2-(morpholin-4-yl)ethyl 1-phenylcyclohexanecarboxylate, Tocris Bioscience, Bristol, UK); Фабомотизол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид, АО «Отисифарм», Москва, Россия), бикукуллин (BIC) ((+)-Bicuculline, Sigma Aldrich, Burlington, MA, United States) пикротоксин (PIC) (picrotoxin, Sigma Aldrich, Burlington, MA, United States).

Животные / Animals. Исследования проводили на аутбредных самцах мышей ICR массой 25–30 г. (питомник филиала «Столбовая» НЦБМТ ФМБА России (Московская область)). Животных содержали в стандартных условиях вивария с доступом к корму и воде *ad libitum*. Все процедуры одобрены комиссией по биоэтике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 13 от 11.10. 2024 г.).

Дизайн эксперимента / Experiment design. Моделирование острых судорог проводили при инфузии конвульсантов в хвостовую вену мышей. Параметры, способ внутривенного введения BIC или PIC мышам (концентрация растворов, скорость введения) и критерии судорог были установлены и описаны в предварительных экспериментах [9].

При исследовании влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты антагониста ортостерического сайта связывания ГАМК (бикукуллин) и блокатора хлорного канала ГАМК_A-рецепторов (пикротоксин) были сформированы следующие экспериментальные группы (отдельно для каждого конвульсанта, $n = 8$ в каждой группе): контроль (0,9 % NaCl); введение BD-1047 в дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг; введение PRE-084 в дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг. Лиганды Sigma1R вводили за 90 минут до введения конвульсанта [1].

С целью изучения зависимости противосудорожного эффекта фабомотизола от взаимодействия с Sigma1R в моделях судорог, вызванных BIC или PIC, животные были распределены на 3 группы (отдельно для каждого конвульсанта, $n = 8$ в каждой группе) (рис. 1): контроль (0,9 % NaCl); введения фабомотизола (20 мг/кг); введения BD-1047 (20 мг/кг) и фабомотизола (20 мг/кг).

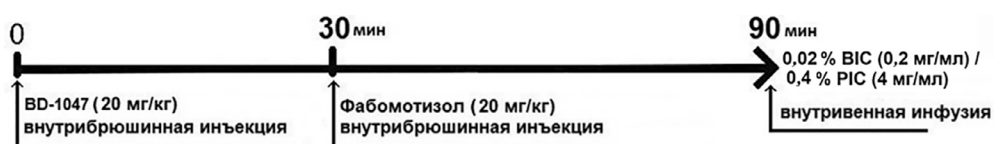


Рис. 1. Схема введения лигандов Sigma1R BD-1047 и фабототизола в модели судорог у мышей, вызванных BIC или PIC

Fig. 1. Administration schedule of Sigma1R ligands BD-1047 and fabomotizole in mouse seizure models induced by BIC or PIC

Статистическая обработка / Statistical processing.

Распределение экспериментальных данных анализировали с использованием тестов Д'Агостино–Пирсона и Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий в экспериментах определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим сравнением по Даннету или Шидаку для абсолютных значений доз. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Расчёт процентов осуществлялся от среднего значения контрольной группы для показателя каждого животного. Значения $p < 0,05$ принимали статистически значимыми. Статистический анализ и визуализацию данных проводили с использованием программного обеспечения «GraphPad Prism» v. 10.5.0 для Windows (GraphPad, США).

Результаты / Results

Как следует из данных, представленных на рис. 2, лиганды Sigma1R PRE-084 и BD-1047 в дозах 10 и 20 мг/кг не влияют на пороги судорожных реакций

при внутривенном введении пикротоксина или бикикуллина, что указывает на отсутствие в использованном диапазоне доз собственной про- или противосудорожной активности. Аналогичные результаты получены при в/в введении PTZ [1]. В литературе имеются сведения о влиянии BD-1047 в дозах 1–5 мг/кг на противосудорожные эффекты Sigma1R-зависимых препаратов, тогда как собственный эффект на моделях судорог, вызванных PTZ [10] или каиновой кислотой [11] в данном диапазоне доз обнаружен не был. В работе *Vavers E, et al* при оценке свойств агониста Sigma1R PRE-084 не установлено влияния на пороги судорожных реакций в дозах 3, 10, 50 мг/кг при введении PTZ, а также отсутствие эффекта в дозе 50 мг/кг при введении BIC [2].

Следовательно, определение дозировок лигандов Sigma1R PRE-084 и BD-1047, которые не влияют на судороги, вызванные бикикуллином и пикротоксином, позволяет использовать их в качестве фармакологических анализаторов при изучении Sigma1R зависимых механизмов действия потенциальных противосудорожных агентов.

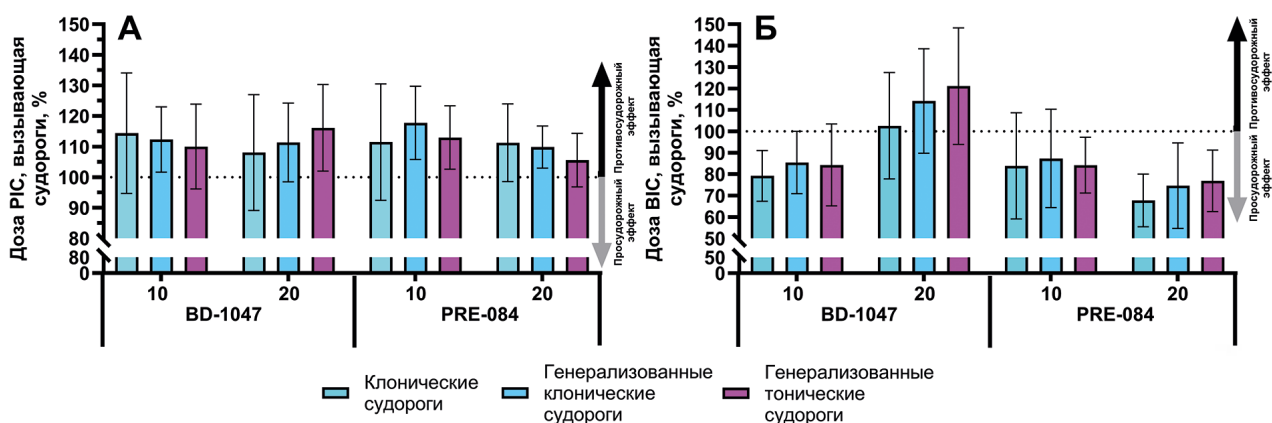


Рис. 2. Влияние лигандов Sigma1R PRE-084 и BD-1047 на пороги судорожных реакций в модели экспериментальных судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пикротоксина (А) и бикикуллина (Б)

Fig. 2. Effect of Sigma1R ligands PRE-084 and BD-1047 on seizure thresholds in experimental seizure models in mice induced by intravenous administration of picrotoxin (A) and bicuculline (B)

Примечания: пунктирная линия обозначает порог возникновения судорог, вызванных BIC и PIC, в контрольной группе (100%). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Значимость межгрупповых различий (для абсолютных значений доз) определена согласно одностороннему ANOVA с *post-hoc* тестом Даннета.

Notes: The dashed line indicates the seizure threshold induced by BIC and PIC in the control group (100%). Data are presented as mean \pm SEM. The significance of intergroup differences (for absolute dose values) was determined using one-way ANOVA followed by Dunnett's *post-hoc* test.

На рис. 3 показано, что на фоне внутривенной инфузии PIC или BIC предварительное введение фабомотизола экспериментальным животным вызывало противосудорожный эффект для каждого из регистрируемых параметров судорог.

Так, при введении PIC препарат увеличивал пороговые значения для клонических подергиваний на 34,16 % ($p = 0,0005$), для генерализованных клонических судорог — на 15,56 % ($p = 0,006$), для генерализованных тонических судорог — на 21,1 % ($p = 0,02$). Противосудорожное действие фабомотизола статистически значимо снижалось при предварительном введении селективного антагониста Sigma1R BD-1047: при развитии клонических подергиваний — на 28,4 % ($p = 0,0001$), генерализованных клонических судорог — на 11 % ($p = 0,027$) и генерализованных тонических судорог на 13,18 % (p — статистически незначимо) (см. рис. 3А). При введении BIC фабомотизол увеличивал пороговые значения для клонических подергиваний на 34,16 % ($p = 0,0002$), для генерализованных клонических судорог — на 58,3 % ($p = 0,0007$), для генерализованных тонических судорог — на 74,3 % ($p = 0,0002$). Противосудорожное действие фабомотизола статистически значимо ослаблялось при предварительном введении антагониста Sigma1R BD-1047: при развитии клонических подергиваний на 25,8 %

($p = 0,002$), генерализованных клонических судорог на 47,7 % ($p = 0,003$) и генерализованных тонических судорог на 53,3 % ($p = 0,002$) (рис. 3Б). Отметим, что противосудорожный эффект фабомотизола более выражен при судорогах, вызванных конкурентным антагонистом ГАМК_A-рецепторов бикикуллином по сравнению с блокатором хлорного канала пикротоксином.

Таким образом, можно сделать заключение об участии Sigma1R в опосредовании противосудорожного эффекта фабомотизола при введении бикикулина и пикротоксина. Полученные результаты согласуются с ранее выявленными на моделях судорог, вызванных PTZ [1]. Отсутствие влияния антагониста Sigma1R BD-1047 на противосудорожные эффекты фабомотизола при генерализованных тонических судорогах, вызванных PIC, может быть объяснено отсутствием значимого вклада Sigma1R в механизмы их формирования [12].

Вне зависимости от участков связывания на ГАМК_A-рецепторах, действие конвульсантов [13] приводит к ингибированию/блокаде входа ионов Cl⁻ [14]. В совокупности, вызванные деполяризацией изменения электрохимических градиентов K⁺, Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, дисфункции ионных каналов и мембранных транспортёров, избыточный выброс глутамата и других

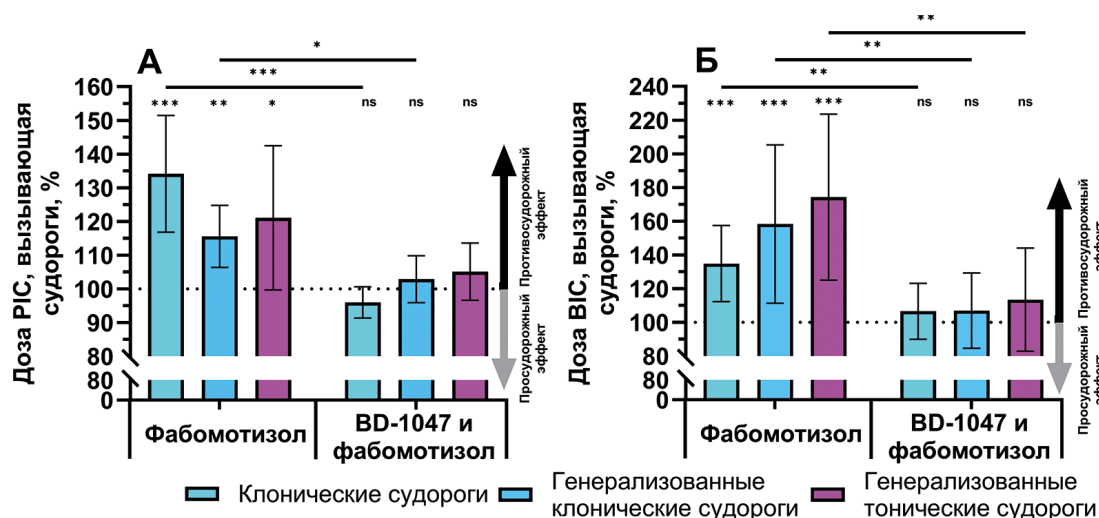


Рис. 3. Влияние антагониста Sigma1R BD 1047 на противосудорожную активность фабомотизола на модели судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пикротоксина (А) и бикикулина (Б)

Fig. 3. Effect of the Sigma1R antagonist BD-1047 on the anticonvulsant activity of fabomotizole in mouse seizure models induced by intravenous administration of picrotoxin (A) and bicuculline (B)

Примечания: пунктирная линия обозначает порог возникновения судорог, вызванных BIC и PIC, в контрольной группе (100 %). Фабомотизол и BD-1047 вводили в дозе 20 мг/кг. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. Значимость межгрупповых различий (для абсолютных значений доз) определена согласно одностороннему ANOVA с *post-hoc* тестом Шидака: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns — not significant — статистически незначимо. *Notes:* The dashed line indicates the seizure threshold induced by BIC and PIC in the control group (100%). Fabomotizole and BD-1047 were administered at a dose of 20 mg/kg. Data are presented as mean ± SEM. The significance of intergroup differences (for absolute dose values) was determined using one-way ANOVA followed by Sidak's *post-hoc* test: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns — not significant.

возбуждающих аминокислот, приводят к дисбалансу возбуждающих и тормозных влияний и формированию и поддержанию судорожной активности [15].

В различных экспериментальных моделях показаны противосудорожные эффекты агонистов и положительных модуляторов Sigma1R [6]. Предполагается, что противосудорожный эффект таких соединений, как фенфлурамин, бларкамезин, SKF-10.047, карамифен реализуется через многоуровневые Sigma1R-зависимые механизмы, направленные на восстановление нейронального баланса и клеточного гомеостаза [12].

Заключение / Conclusion

В настоящем исследовании показано, что противосудорожная активность фабомотизола в моделях судорог, индуцированных бикукуллином и пикротоксином, реализуется через активацию рецептора Sigma1R, что подтверждается блокадой эффекта селективным антагонистом Sigma1R BD-1047. Фармакологический профиль фабомотизола, отличающийся от эффектов селективного агониста PRE-084, предполагает наличие ещё не раскрытых механизмов влияния Sigma1R на ГАМК_A-рецептор, что определяет перспективы дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Шангин С. В. — проведение экспериментов, анализ и обработка полученных результатов, написание текста; *Вахитова Ю. В., Воронин М. В., Середенин С. Б.* — анализ полученных результатов, написание текста статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № FGFG-2025-0004.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Shangin SV — conducting experiments, processing the results obtained, writing article's text; *Vakhitova YuV, Voronin MV, Seredenin SB* — analysis of the data obtained, writing article's text.

Funding

This work was conducted under the government contracts of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025-0004).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шангин Станислав Владимирович — м. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: shangin_sv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1065-8899>
РИНЦ SPIN-код: 6105-1054

Вахитова Юлия Венеровна — д. б. н., член-корр. РАН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: juvv73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7062-8261>
РИНЦ SPIN-код: 1391-4533

Stanislav V. Shangin — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: shangin_sv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1065-8899>
RSCI SPIN code: 6105-1054

Yulia V. Vakhitova — PhD, Dr. Sci. (Biology), RAS corresponding member, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: juvv73@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7062-8261>
RSCI SPIN code: 1391-4533

Воронин Михаил Владимирович — д. м. н.,
ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Россий-
ская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-0563>
РИНЦ SPIN-код: 6321-4709

Mikhail V. Voronin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Cen-
tre for Strategic Planning, of the Federal medical
and biological agency, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-0563>
RSCI SPIN code: 6321-4709

Середенин Сергей Борисович — д. м. н., про-
фессор, академик РАН, ФГБУ «ЦСП» ФМБА
России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>
РИНЦ SPIN-код: 3896-4655

Sergey B. Seredenin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Pro-
fessor, Academician of RAS, Centre for Strategic
Planning, of the Federal medical and biological
agency, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>
RSCI SPIN code: 3896-4655

Список литературы / References

- Voronin MV, Shangin SV, Litvinova SA, et al. Pharmacological Analysis of GABA_A Receptor and Sigma1R Chaperone Interaction: Research Report I-Investigation of the Anxiolytic, Anticonvulsant and Hypnotic Effects of Allosteric GABA_A Receptors' Ligands. *Int J Mol Sci.* 2023 May 31;24(11):9580. doi: 10.3390/ijms24119580.
- Vävers E, Svalbe B, Lauberte L, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models *in vivo*. *Behav Brain Res.* 2017 Jun 15;328:13-18. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.008.
- Voronin MV, Vakhitova YV, Tsypysheva IP, et al. Involvement of Chaperone Sigma1R in the Anxiolytic Effect of Fabomotizole. *Int J Mol Sci.* 2021 May 21;22(11):5455. doi: 10.3390/ijms22115455.
- Shangin SV, Vakhitova YV, Litvinova SA, et al. Anticonvulsant Properties of Fabomotizole When Administered Separately and in Conjunction with Diazepam. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2025;59(7):711-716. doi: 10.1007/s11094-025-03445-6.
- Vävers E, Zvejniece B, Stelfa G, et al. Genetic inactivation of the sigma-1 chaperone protein results in decreased expression of the R2 subunit of the GABA-B receptor and increased susceptibility to seizures. *Neurobiol Dis.* 2021 Mar;150:105244. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105244.
- Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 5;22(16):8416.
- Johnston GA. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists. *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(2):328-36. doi: 10.1111/bph.12127.
- Chen L, Durkin KA, Casida JE. Structural model for gamma-aminobutyric acid receptor noncompetitive antagonist binding: widely diverse

structures fit the same site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 28;103(13):5185-90. doi: 10.1073/pnas.0600370103.

- Шангин С. В., Мариевский В. Е., Вахитова Ю. В. Оптимизация условий экспериментальных моделей, опосредованных нарушением ГАМК-ергической нейротрансдачи. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025;(4). (в печати). [Shangin SV, Marievskii VE, Vakhitova YV. The optimization of experimental models mediated by impaired gabaergic neurotransmission. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2025;(4). (in press). (In Russ.)].
- Jamali H, Heydari A. Effect of dextromethorphan/quinidine on pentylenetetrazole- induced clonic and tonic seizure thresholds in mice. *Neurosci Lett.* 2020 Jun 11;729:134988. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134988.
- Shin EJ, Nah SY, Kim WK, et al. The dextromethorphan analog dimemorfan attenuates kainate-induced seizures via sigma1 receptor activation: comparison with the effects of dextromethorphan. *Br J Pharmacol.* 2005 Apr;144(7):908-18. doi: 10.1038/sj.bjp.0705998.
- Vävers E, Zvejniece L, Dambrova M. Sigma-1 receptor and seizures. *Pharmacol Res.* 2023 May;191:106771. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106771.
- Akaike N, Hattori K, Oomura Y, Carpenter DO. Bicuculline and picrotoxin block gamma-aminobutyric acid-gated Cl⁻ conductance by different mechanisms. *Experientia.* 1985 Jan 15;41(1):70-1. doi: 10.1007/BF02005880.
- Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 3:8-12. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x.
- Raimondo JV, Burman RJ, Katz AA, Akerman CJ. Ion dynamics during seizures. *Front Cell Neurosci.* 2015 Oct 21;9:419. doi: 10.3389/fncel.2015.00419.