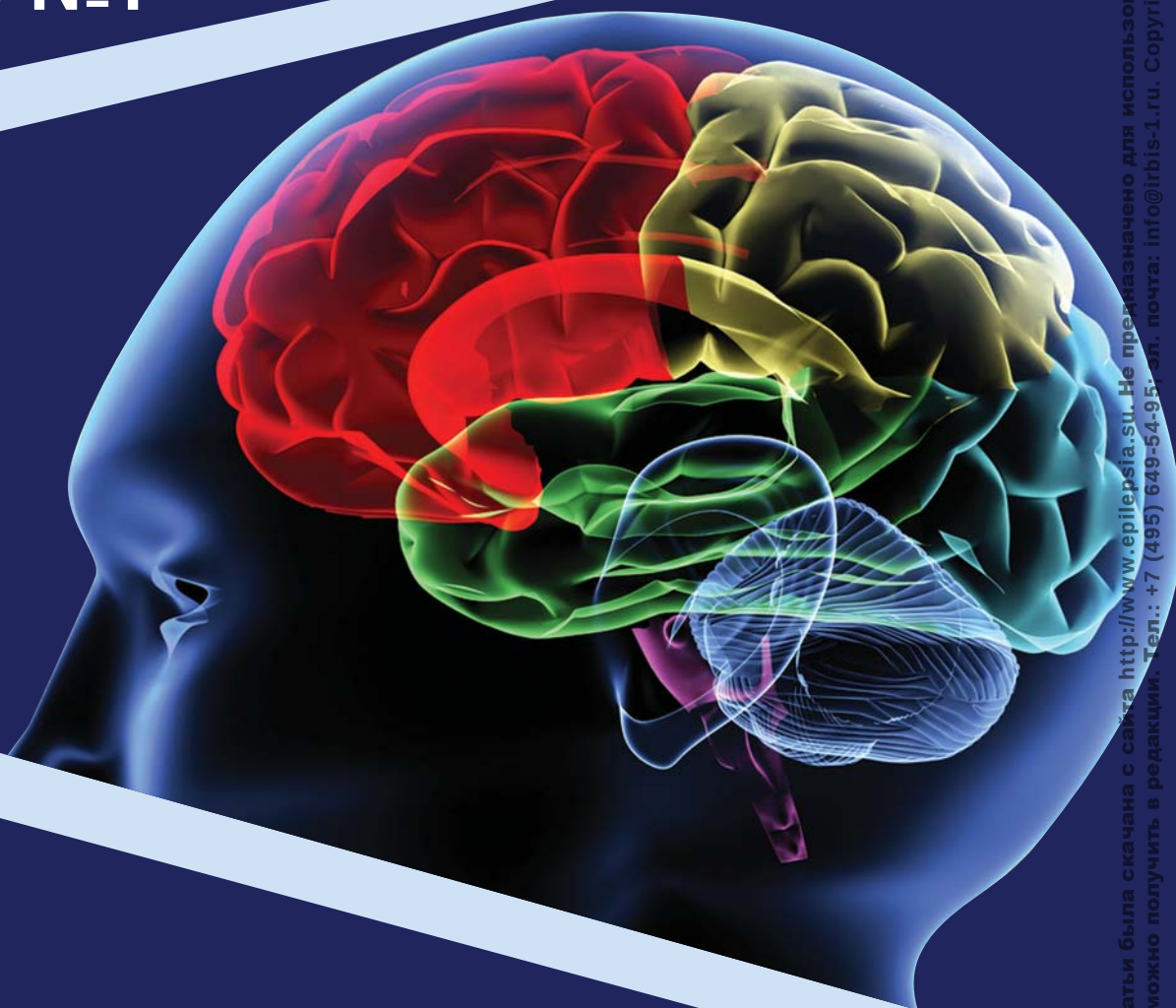


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, факс: +7 (495) 649-54-96, почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БЕПРОДОНА

Воронина Т.А.¹, Неробкова Л.Н.¹, Авакян Г.Н.², Бахуташвили А.В.³,
Авакян Г.Г.², Капица И.Г.¹, Гайдуков И.О.¹, Ковалев И.Г.¹

¹ ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Заварзина РАМН», Москва

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ ООО «Ксенова»

Резюме

Целью настоящего исследования было изучение электрофизиологических механизмов реализации противосудорожного эффекта нового оригинального соединения бепродона с определением детерминантных структур мозга – мишеней воздействия. Методика исследования. Моделирование парциальных (фокальных) и вторично-генерализованных судорог проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта на мозг крыс. Результаты исследования: выявлено, что на первой стадии развития эпилептической системы (ЭС) мишенями действия бепродона являются корковые, а на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности. Заключение: эффект бепродона зависит от стадии развития эпилептической системы и направлен на детерминантные очаги.

Ключевые слова

Бепродон, противосудорожный эффект, эпилептическая система, корковые и подкорковые детерминантные очаги.

Статья поступила: 05.02.2015 г.; в доработанном виде: 15.02.2015 г.; принята к печати: 28.02.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы декларируют, что часть необходимых для проведения исследования данных была предоставлена компанией «Ксенова».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Бахуташвили А.В., Авакян Г.Г., Капица И.Г., Гайдуков И.О., Ковалев И.Г. Электрофизиологические механизмы реализации противосудорожного действия бепродона. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 1: 8-19.

ELECTROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ANTIEPILEPTIC ACTIONS REALIZATION OF BEPRODON

Voronina T.A.¹, Nerobkova L.N.¹, Avakyan G.N.², Bakhutashvili A.V.³, Avakyan G.G.², Kapitsa I.G.¹, Gaidukov I.O.¹, Kovalev I.G.¹

¹ Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS, Moscow

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

³ LLC "Xenova"

Summary

The purpose of this research was to study electric and physiological mechanisms of the achievement of the anticonvulsant effect of the new original beprodon combination together with determination of determinant brain structures – therapeutic targets. Materials and Methods. Partial (focal) and secondary generalized convulsions were generated using the method of creation of a chronic epileptogenic focus, caused by the cobalt application on rats' brain. Results: it was revealed, that

at the first stage of the epileptic system (ES) beprodone is targeted to cortical focuses, and at the second stage – to subcortical focuses, generating epileptic activities. Conclusion: the beprodone effect depends on the stage of the epileptic system development and is targeted to determinant focuses.

Key words

Beprodon, anticonvulsant effect, epileptic system, cortical and subcortical determinate centers.

Received: 02.02.2015; **in the revised form:** 15.02.2015; **accepted:** 28.02.2015.

Conflict of interests

The authors declare that part of the necessary data for the study was provided by “Xenova”.

All authors contributed equally to this article.

For citation: Voronina T.A., Nerobkova L.N., Avakyan G.N., Bakhutashvili A.V., Avakyan G.G., Kapitsa I.G., Gaidukov I.O., Kovalev I.G. Electrophysiological mechanisms of antiepileptic actions realization of beprodon. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/ Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2015; 1: 8-19 (in Russian).

Corresponding author

Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia.

E-mail address: voroninata38@gmail.com (Voronina T.A.).

Введение

Несмотря на внедрение в клиническую практику в течение последних 20 лет новых противоэpileптических препаратов, в фармакотерапии эпилепсии существует множество нерешенных проблем, и разработка новых препаратов активно продолжается как в России, так и за рубежом. В России в стадии исследования и разработки находится оригинальное соединение, получившее название «бепродон». В скрининговых исследованиях на животных бепродон проявил выраженную противосудорожную активность.

Целью настоящей работы явилось изучение электрофизиологических механизмов реализации противосудорожного эффекта бепродона с определением структур мозга – мишеней воздействия бепродона.

Материалы и методы

Исследования выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г, полученных из питомника «Столбовая» (Московская обл.). Содержание животных соответствовало Приказу Минздравсоцразвития РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и осуществлялось в соответствии с нормативным документом «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утвержденным Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. №1045-73. Организация экспериментов соответствует этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных (Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986 г., Страсбург; Об утверждении правил лабораторной практики:

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19 июня 2003 г. М., 2003).

В исследовании использовали субстанцию бепродона производства ООО «Бион» (Россия) серия 010312. Для приготовления суспензии препарата использовали твин-80 и дистиллированную воду. Бепродон вводили крысам в дозе 100 мг/кг внутривентриально в объеме 0,2 мл на 100 г массы. Контрольным животным вводилась суспензия твин-дистиллированная вода в объеме, эквивалентном объему, вводимому опытным животным.

Исследование проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта, которая моделирует парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте. Методика широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [1,2,3,5,9] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Операции по вживлению долгосрочных электродов в структуры мозга крыс (в двигательную зону коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) проводили с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс Bures. Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещался в носовой кости черепа. Запись биоэлектрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты. Регистрация



Рисунок 1. Схема ЭЭГ-исследований.

биоэлектрических потенциалов мозга осуществлялась на 21-канальном нейрографе «Нейросенсор» (Статокин НМФ, Россия), работающем на базе IBM-PC 586 с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,03 с записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных.

Эпилептогенный очаг создавали 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 (твердая мозговая оболочка предварительно вскрывалась тонкой инъекционной иглой).

Изучение динамики изменения биоэлектрической активности мозга крыс проводилось отдельно на первой и второй стадиях развития эпилептической системы. На первой стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась через 24-48 ч после аппликации кобальта. На второй стадии генерализованной эпилептиформной активности (ЭпА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов и формированием вторичных эпилептогенных очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась на 5-7-й день после аппликации кобальта.

Регистрация биоэлектрической активности проводилась 30-40 мин до введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения вещества. Опыты проводили в первую половину дня.

Для каждого животного записывались и вычислялись следующие показатели: число пароксизмальных разрядов за 1 мин и длительность пароксизмальных разрядов за 1 мин. Эти параметры регистрировались в ипсилатеральной (левой) коре, контралатеральной (правой) сенсомоторной коре, латеральном гипоталамусе (слева), дорзальном гиппокампе (слева). Определялась структура мозга – мишень, на которую оказывает влияние исследуемое

вещество. Схема ЭЭГ-исследований представлена на рисунке 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. (StatSoft, Inc, США), с использованием однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического анализа для независимых переменных (U-тест Манна-Уитни).

Результаты исследования

Динамика эпилептической активности у контрольных крыс с кобальтовой эпилепсией

Динамика ЭпА у самцов крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом изучалась на протяжении 5-7 сут. после аппликации порошка металлического кобальта на сенсомоторную зону левого полушария.

Установлено, что на первой стадии развития эпилептической системы (ЭС) в электрокортикограммах ипсилатерального полушария среднее число разрядов составляло $11,12 \pm 0,87$, а длительность разрядов – $2,19 \pm 0,14$ сек., а в электрограммах контралатерального полушария число разрядов составляло $10,62 \pm 1,32$, а длительность разрядов – $1,84 \pm 0,07$ сек. В электрограммах дорзального гиппокампа число разрядов составляло $10,26 \pm 0,76$, а длительность разрядов – $1,33 \pm 0,11$ сек., а в электрограммах латерального гипоталамуса число разрядов составляло $10,14 \pm 1,01$, длительность разрядов – $1,29 \pm 0,08$ сек. (см. рис. 2 и 3).

На второй стадии развития ЭС в электрокортикограммах ипсилатерального полушария число разрядов составляло $10,66 \pm 0,35$, длительность разрядов – $2,19 \pm 0,14$ сек.; в контралатеральном полушарии число разрядов составляло $11,90 \pm 1,33$, длительность разрядов – $1,84 \pm 0,07$ сек.; в электрограммах дорзального гиппокампа число разрядов составляло $12,82 \pm 0,75$, а длительность разрядов – $1,33 \pm 0,11$ сек.; в электрограммах латерального гипоталамуса число разрядов составляло $8,28 \pm 0,92$, длительность разрядов – $1,29 \pm 0,08$ сек. (см. рис. 2 и 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что на первой стадии развития ЭС эпилептическая активность у контрольных крыс с

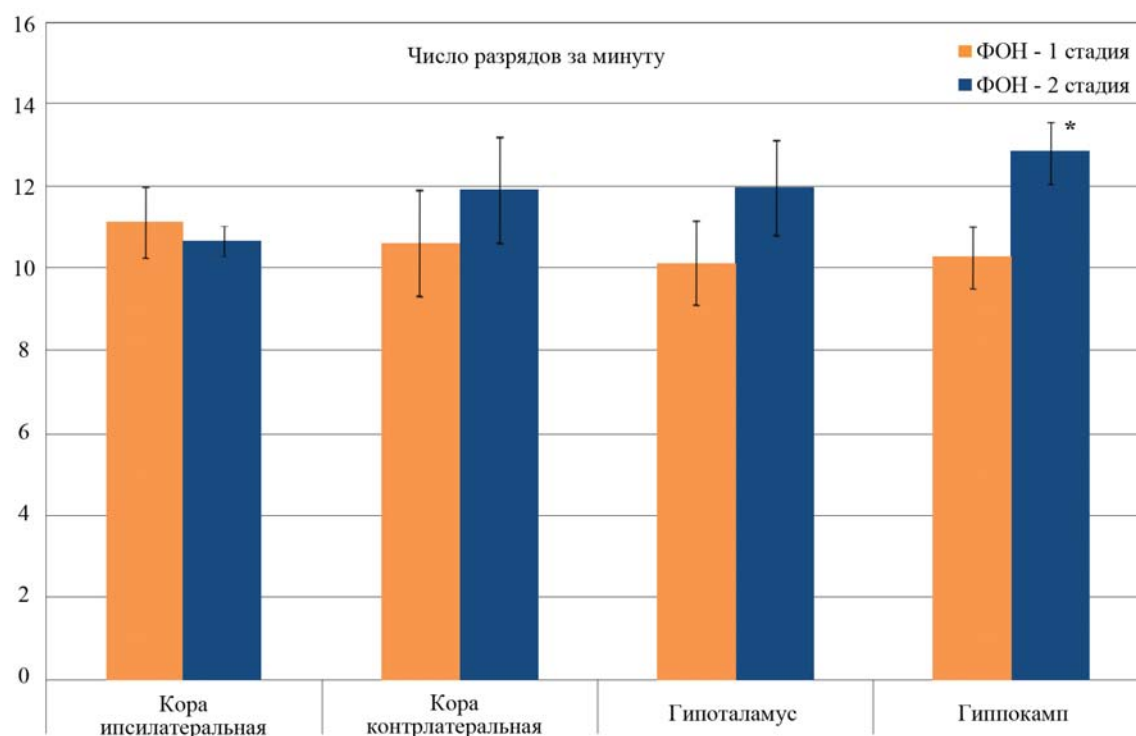


Рисунок 2. Показатели числа разрядов за минуту в разных структурах мозга крыс на первой и второй стадии развития эпилептической системы.

**Достоверность различий при $P < 0,05$ по сравнению с 1-й стадией.*

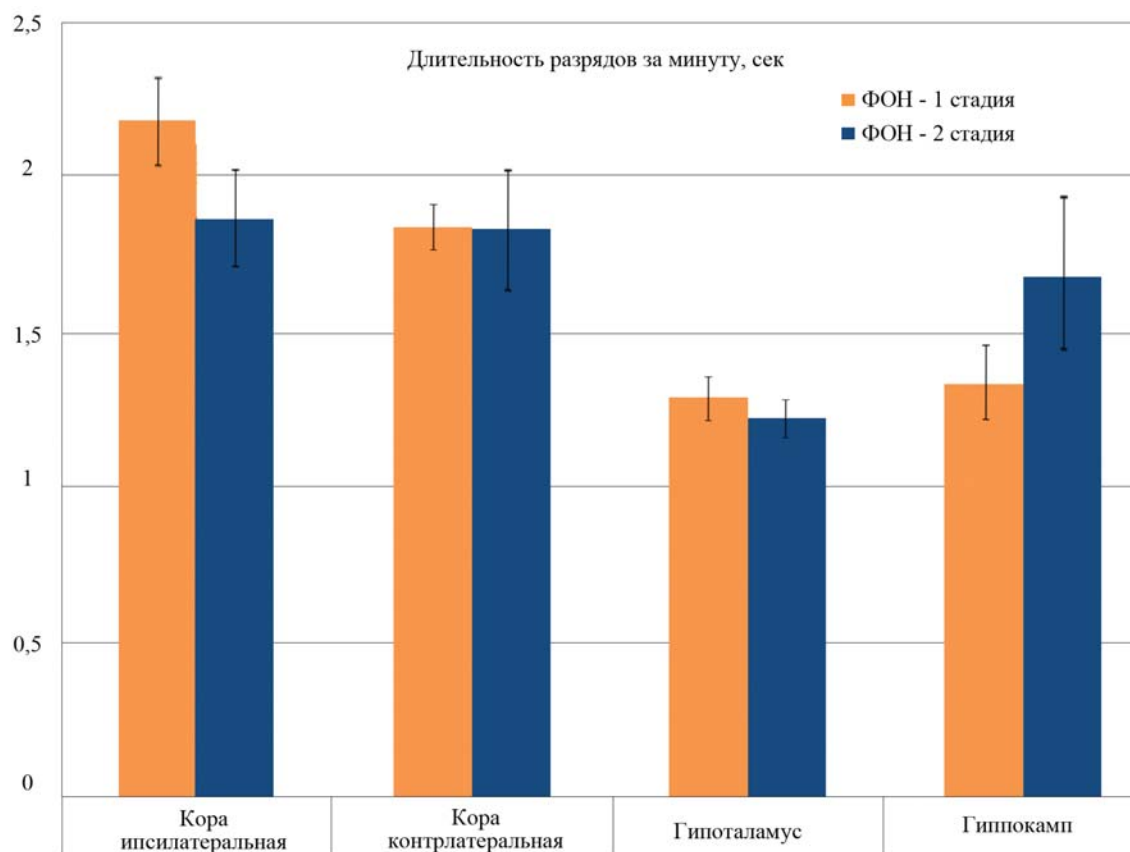


Рисунок 3. Показатели длительности разрядов эпилептической активности в разных структурах мозга крыс на 1-й и 2-й стадиях развития эпилептической системы.

кобальт-индуцированным эпилептогенным 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 эпилептической системы (5-7-й день) ЭпА была более выражена в подкорковых структурах и особенно в дорзальном гиппокампе. Полученные в настоящем исследовании

Регистрация ЭЭГ	Структуры	Число эпилептических разрядов за 1 мин.			
		Кора ипсилат.	Кора контр.	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения		11,12±0,87	10,62±1,32	10,14±1,01	10,26±0,76
Через 15 мин. после введения		8,88±0,58*	9,39±0,50	9,60±0,67	7,96±0,93
Через 30 мин. после введения		9,39±0,59	9,03±0,77	8,89±0,69	10,21±0,93
Через 60 мин. после введения		9,41±0,83	6,56±0,76*	8,35±0,43	9,46±0,80
Через 120 мин. после введения		10,37±0,61	6,96±0,40*	9,12±0,46	9,05±0,65

Таблица 1. Влияние бепродона (100 мг/кг) на число эпилептических разрядов в различных структурах мозга на 1-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P<0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

Регистрация ЭЭГ	Структуры	Длительность эпилептических разрядов за 1 мин.			
		Кора ипсилат.	Кора контр.	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения		2,19±0,14	1,84±0,07	1,29±0,08	1,33±0,11
Через 15 мин. после введения		1,63±0,10*	1,37±0,13*	1,43±0,13	1,21±0,12
Через 30 мин. после введения		2,00±0,10	1,80±0,18	1,28±0,11	1,33±0,07
Через 60 мин. после введения		1,85±0,10	1,73±0,08	1,48±0,10	1,30±0,09
Через 120 мин. после введения		1,86±0,10	1,12±0,08*	1,15±0,12	1,12±0,07

Таблица 2. Влияние бепродона (100 мг/кг) на длительность эпилептических разрядов на 1-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P<0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

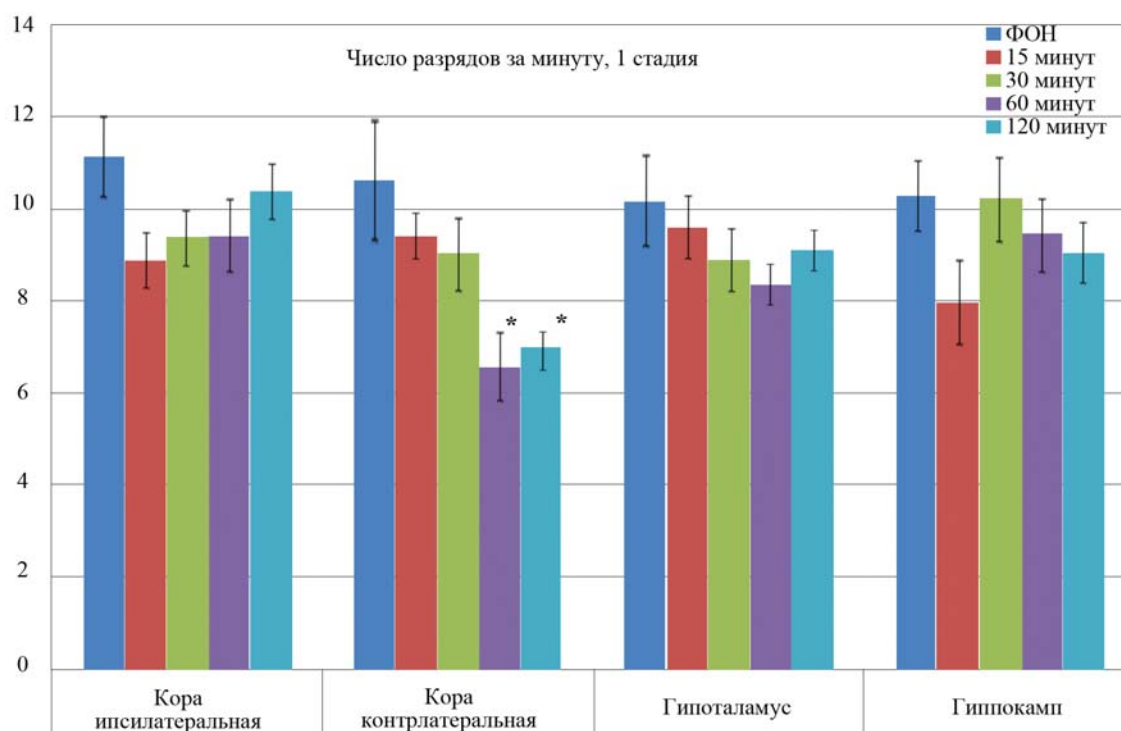


Рисунок 4. Влияние бепродона (100 мг/кг) на число эпилептических разрядов на 1-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P<0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

данные о состоянии эпилептической системы на 1-й и 2-й стадиях ее развития у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом соответствуют результатам исследований, полученным ранее [1,2,5,9,14].

Изучение влияния бепродона на эпилептиформную активность крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом проводили на 1-й и 2-й стадиях развития эпилептической системы (ЭС). Препарат вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг.

Изучение влияния бепродона на эпилептическую активность на первой стадии развития эпилептической системы у крыс с экспериментальной кобальтовой эпилепсией

Проведенные исследования показали, что после введения бепродона на первой стадии развития ЭС через 15 мин. отмечалось статистически достоверное снижение числа разрядов ЭПА в электрокортикограммах ипсилатерального полушария. Максимальный эффект препарата наблюдался в электрокорти-

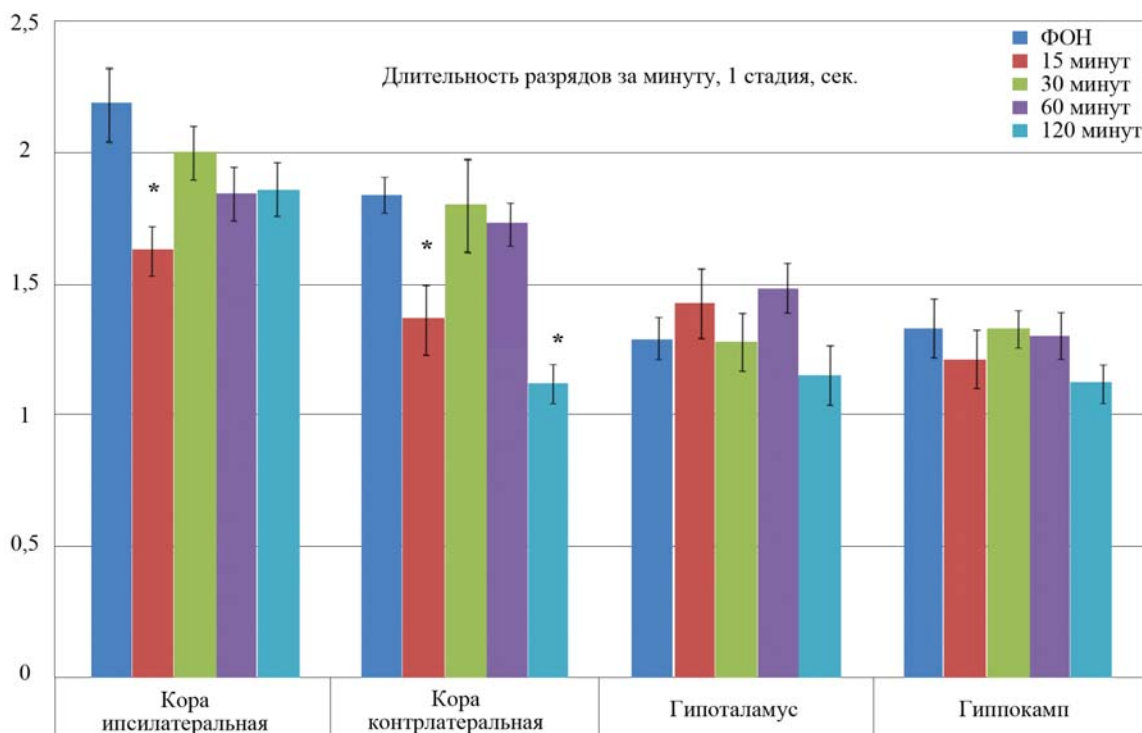


Рисунок 5. Влияние бепродона (100 мг/кг) на длительность эпилептических разрядов на 1-й стадии развития заболевания у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

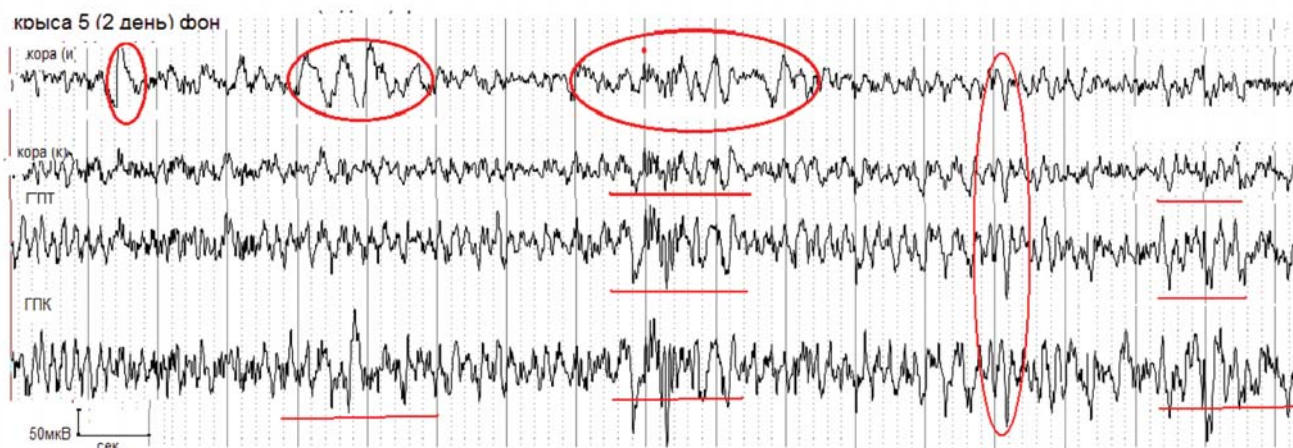


Рисунок 6. Фоновая ЭЭГ-активность крысы №5, зарегистрированная на 1-й стадии развития эпилептической системы (через 48 ч после аппликации кобальта) до введения бепродона.

Обозначения записей ЭЭГ сверху вниз: кора и – кора ипсилатеральная; кора к – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Красным цветом обозначены судорожные разряды.

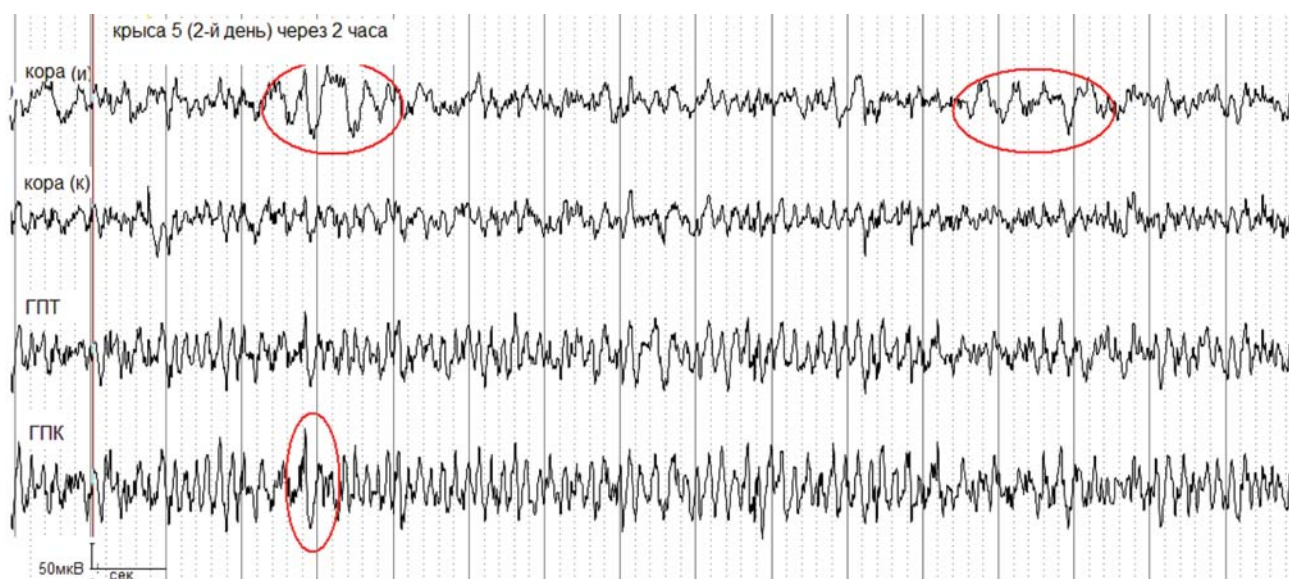


Рисунок 7. ЭЭГ-активность крысы №5, зарегистрированная на 1-й стадии развития эпилептической системы через 2 ч после введения бепродона (100 мг/кг).

Обозначения записей ЭЭГ сверху вниз: кора и – кора ипсилатеральная; кора к – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Красным цветом обозначены судорожные разряды.

кограммах контрлатерального полушария через 1 ч после введения препарата и сохранялся 2 ч (см. табл. 1, рис. 4). В электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа на первой стадии развития эпилептической системы число разрядов ЭпА под воздействием бепродона снижалось через 30 мин. после введения, но эти изменения не достигали достоверных различий (см. табл. 1, рис. 4). В электрокортикограммах обеих гемисфер через 15 мин. после введения препарата отмечалось сни-

жение длительности разрядов ЭпА (см. табл. 2, рис. 5).

В качестве иллюстрации на рисунке 6 приводится запись фоновой ЭЭГ-активности крысы №5, зарегистрированной на первой стадии развития ЭС (через 48 ч после аппликации кобальта) до введения бепродона, а на рисунке 7 – через 2 ч после введения бепродона в дозе 100 мг/кг.

Таким образом, полученные данные позволяют прийти к заключению о том, что эффекты бепродона

Структуры	Число эпилептических разрядов за 1 мин.			
	Кора ипсилат.	Кора контр.	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	10,66±0,35	11,90±1,33	11,97±1,17	12,82±0,75
Через 15 мин. после введения	10,13±0,53	9,11±0,71	8,28±0,92*	11,56±0,98
Через 30 мин. после введения	10,05±0,44	9,08±0,87	7,73±0,70*	10,11±0,43*
Через 60 мин. после введения	9,81±0,84	10,23±0,69	8,32±0,83*	10,72±1,34
Через 120 мин. после введения	11,37±0,44	9,61±0,83	7,89±1,10*	9,70±0,88*

Таблица 3. Влияние бепродона (100 мг/кг) на число эпилептических разрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

Структуры	Длительность эпилептических разрядов за 1 мин.			
	Кора ипсилат.	Кора контр.	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	1,86±0,17	1,83±0,20	1,22±0,06	1,68±0,22
Через 15 мин. после введения	1,67±0,14	1,24±0,11*	0,97±0,08*	1,42±0,11
Через 30 мин. после введения	1,86±0,15	1,31±0,10*	1,07±0,06	1,15±0,06*
Через 60 мин. после введения	2,10±0,17	1,30±0,11*	0,90±0,11*	1,32±0,13
Через 120 мин. после введения	2,13±0,18	1,48±0,11	1,02±0,13	1,42±0,13

Таблица 4. Влияние бепродона (100 мг/кг) на длительность эпилептических разрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

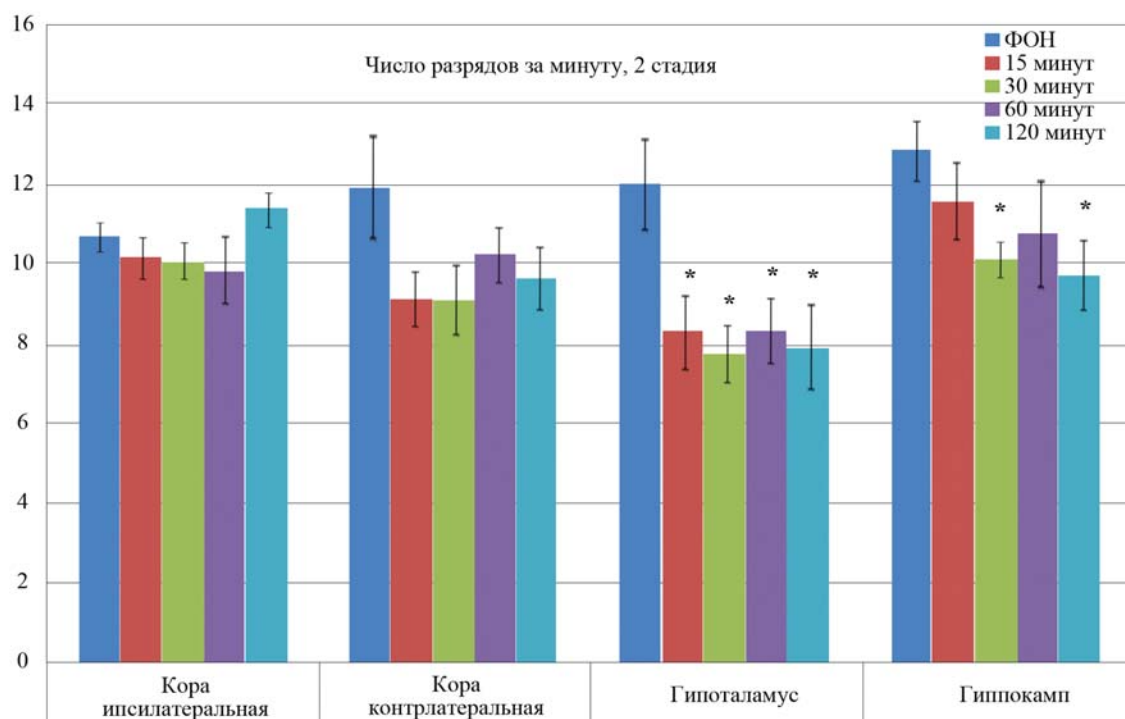


Рисунок 8. Влияние бепродона (100 мг/кг) на число эпилептических разрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

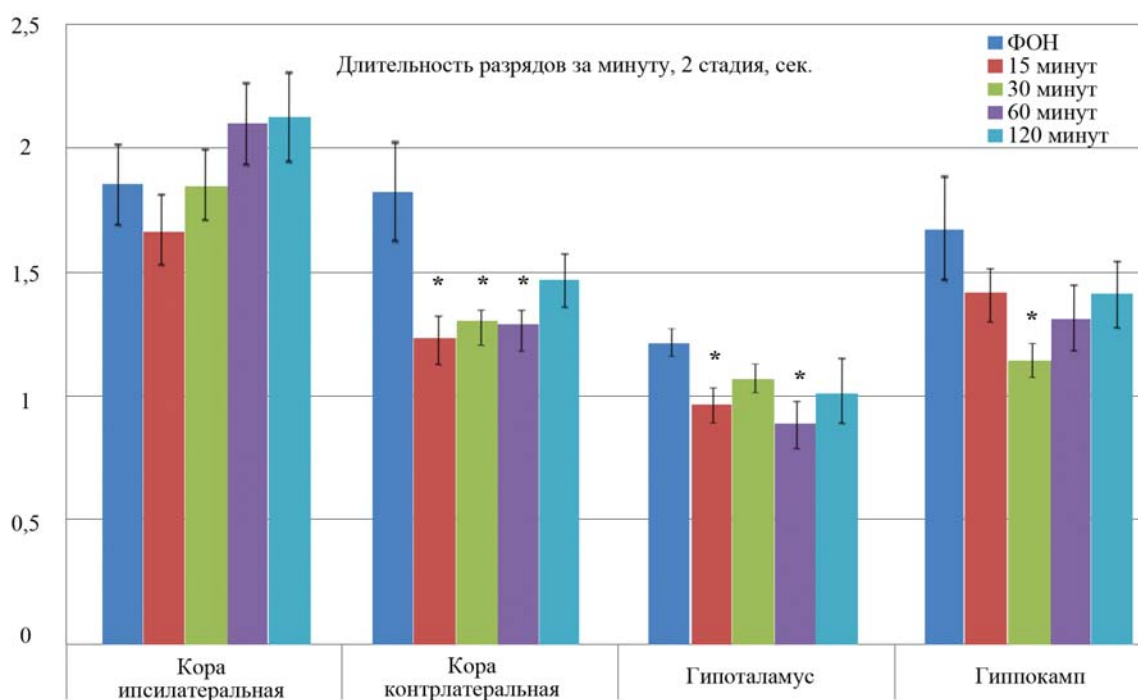


Рисунок 9. Влияние бепродона (100 мг/кг) на длительность эпилептических разрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией.

* $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями.

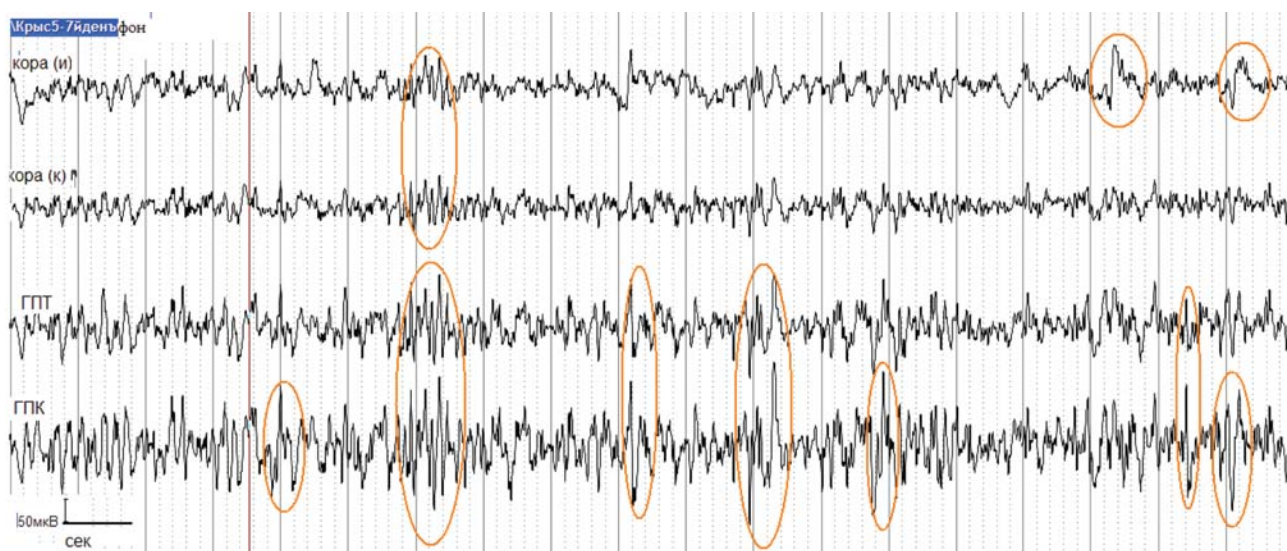


Рисунок 10. Фоновая ЭЭГ-активность крысы №5, зарегистрированная на 2-й стадии развития epileptической системы до введения бепродона.

Обозначения записей ЭЭГ сверху вниз: кора и – кора ипсилатеральная; кора к – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Красным цветом обозначены судорожные разряды.

на первой стадии развития ЭС направлены, главным образом, на корковые очаги, которые в этот период являются детерминантными лидирующими и в меньшей степени препарат оказывает влияние на подкорковые очаги, которые являются зависимыми.

Изучение влияния бепродона на epileptическую активность на 2-й стадии развития epileptической системы у крыс с кобальтовой epilepsией

Установлено, что через 15 мин. после введения бепродона животным на 2-й стадии развития ЭС (через 5-7 дней после аппликации кобальта) отмечалось до-

стоверное снижение числа разрядов ЭпА в электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа. В электрограммах латерального гипоталамуса стойкое уменьшение числа разрядов сохранялось на протяжении всего времени наблюдения. (см. табл. 3, рис. 6). Длительность разрядов ЭпА во второй стадии развития ЭС под влиянием бепродона достоверно сокращалась в электрокортикограммах контрлатерального полушария и электрограммах латерального гипоталамуса (см. табл. 4, рис. 7).

Особенностью действия бепродона в дозе 100 мг/кг (внутрибрюшинно) на модели кобальтовой epilepsии

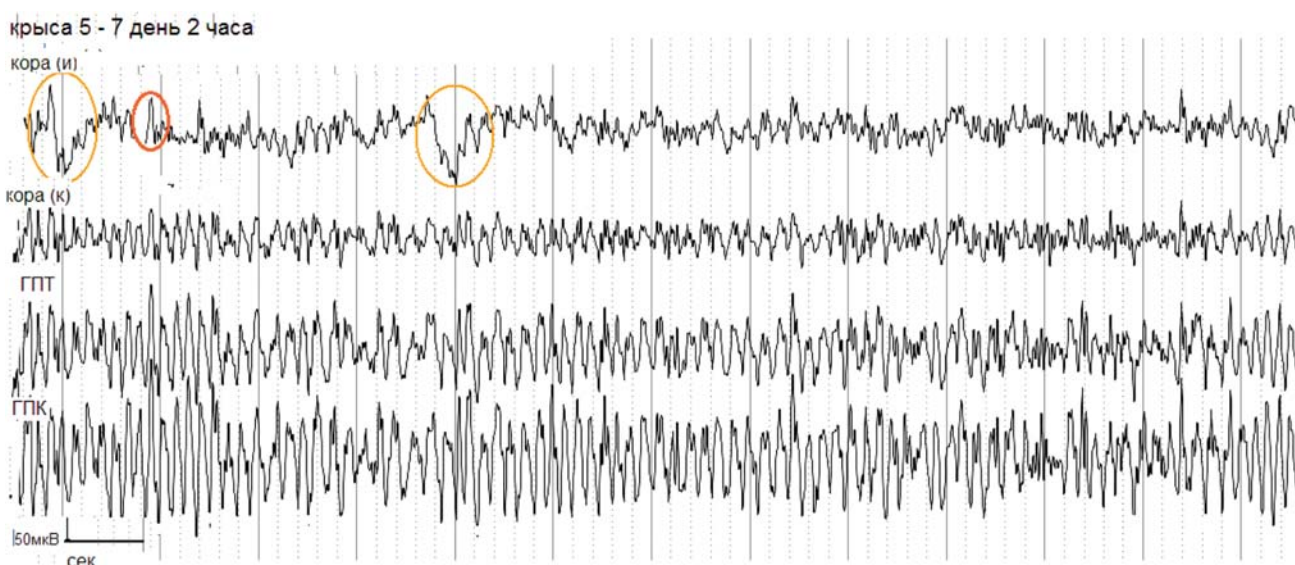


Рисунок 11. ЭЭГ-активность крысы №5, зарегистрированная на 2-й стадии развития epileptической системы через 2 ч после введения бепродона (100 мг/кг).

Обозначения записей ЭЭГ сверху вниз: кора и – кора ипсилатеральная; кора к – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Красным цветом обозначены судорожные разряды.

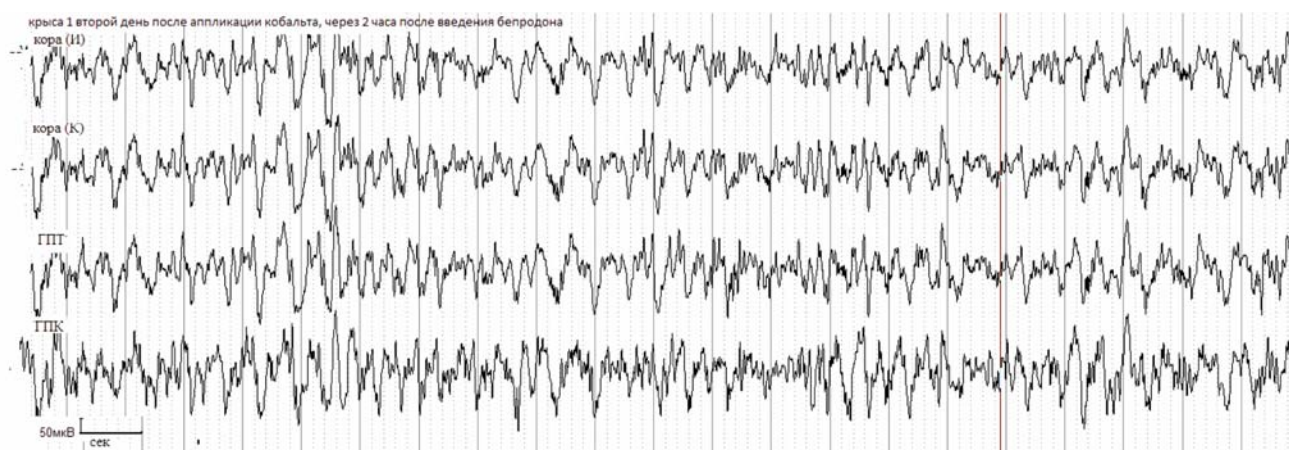


Рисунок 12. Фрагмент записи ЭЭГ крысы №1, зарегистрированный на 1-й стадии развития epileptической системы через 2 ч после введения бепродона (100 мг/кг).

Обозначения записей ЭЭГ сверху вниз: кора и – кора ипсилатеральная; кора к – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп.

сии у крыс является появление у животных периодически возникающей высокоамплитудной медленной активности.

На первой стадии развития ЭС через 30 мин. после введения бепродона во всех исследуемых структурах мозга (ипси- и контрлатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе) отмечалось появление периодически возникающей высокоамплитудной дельта-активности (см. рис. 12).

Сходные проявления медленной биоэлектрической активности наблюдались после введения препарата и во 2-й стадии развития ЭС (5-7-й дни после аппликации кобальта). На этой стадии развития ЭС высокоамплитудная дельта-активность зачастую приобретала монотонный характер. Способность бепродона вызывать появление в структурах мозга животных медленной высокоамплитудной дельта-активности позволяет предполагать наличие у препарата седативного действия.

В качестве иллюстрации на рисунке 10 приводится запись фоновой ЭЭГ-активности крысы №5, зарегистрированной на второй стадии развития ЭС (7-й день после аппликации кобальта) до введения бепродона, а на рисунке 11 – запись ЭЭГ этой же крысы через 2 ч после введения бепродона в дозе 100 мг/кг.

Таким образом, полученные результаты позволяют полагать, что бепродон можно рассматривать как потенциально перспективный противоэpileптический препарат. Выполненные исследования показали, что бепродон в дозе 100 мг/кг (внутрибрюшинно) оказывает выраженное влияние как на корковые, так и подкорковые очаги ЭПА крыс с кобальт-индуцированным epileптогенным очагом, вызывая статистически достоверное снижение в структурах мозга как числа, так и длительности epileптических разрядов. При этом достоверный эффект препарата на ЭПА в первую стадию развития ЭС на-

правлен в основном на корковые очаги, а во второй – на ЭПА гипоталамуса и гиппокампа, то есть на те структуры, которые в данный период являются детерминантными в генерации epileптиформной активности.

Механизм возникновения epileптических приступов вследствие аппликации кобальта до конца не определен. Очевидно, кобальт вызывает фокальное воспаление в области аппликации, сопровождающееся активацией астроцитов [4], значительным повышением внутрицитоплазматической концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме нейронов и открытием ионных каналов межклеточных щелевых контактов [6,8], что вызывает ЭПА в корковых очагах. На 2-й стадии происходит перемещение очагов поражения в гипоталамус и гиппокамп, который, очевидно, происходит вследствие диффузии кобальта по проекциям нервных окончаний [7,10,13]. Интересно, что одним из ранних биохимических изменений в церебральной коре является снижение обратного захвата норадреналина в синапсах, снижение концентрации этого нейротрансмиттера в тканях и гиперэкспрессия β_2 -адренорецепторов [5,12]. Агонисты β_2 -адреналинорецепторов и, возможно, активация нейронов *Locus coeruleus* приводят к снижению epileптогенной активности кобальта [12]. Морфологически эти изменения сопровождаются опустошением норадреналиновых аксонов в коре головного мозга [11]. Исходя из этих данных можно предположить, что противосудорожное действие бепродона определяется его способностью связываться с адренорецепторами нейронов, так как в предыдущих экспериментах было показано его взаимодействие с β -адренорецепторами (IC₅₀ 850 нм), а также с 5-HT₂-серотониновыми (IC₅₀ 650 нм) рецепторами мембран мозга крысы (Бахуташвили А. личное сообщение).

Выводы

1. На первой стадии развития эпилептической системы (ЭС) у контрольных крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом (через 24-48 ч после аппликации кобальта) эпилептическая активность (ЭПА) более выражена в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, а в подкорковых структурах – латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе – ЭПА проявляется в меньшей степени. На второй стадии развития ЭС (5-7-й день) у крыс с кобальт-индуцированным очагом ЭПА более выражена в подкорковых структурах.
2. На первой стадии развития ЭС (через 24-48 ч после аппликации кобальта) бепродон в дозе 100 мг/кг (однократно, внутривбрюшинно) вызывает статистически достоверное снижение числа разрядов ЭПА и их длительности в электрокортикограммах ипсилатерального и контрлатерального полушарий; максимальный эффект бепродона наблюдается в электрокортикограммах контрлатерального полушария через 1 ч после введения препарата и сохраняется 2 ч. Бепродон не оказывает статистически достоверного эффекта на ЭПА, регистрируемую в подкорковых структурах: электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа.
3. На второй стадии развития ЭС (через 5-7 дней после аппликации кобальта) бепродон статистически достоверно снижает число разрядов ЭПА в электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа и уменьшает длительность разрядов ЭПА в контрлатеральном полушарии и электрограммах латерального гипоталамуса.
4. Механизм действия бепродона на эпилептическую активность на первой стадии развития ЭС связан с его влиянием на корковые очаги, которые в этот период являются детерминантами и, таким образом, определяются как мишени действия бепродона. Механизм действия бепродона на эпилептическую активность на второй стадии развития ЭС связан с его влиянием на подкорковые очаги, особенно в гипоталамусе, которые в этот период являются детерминантами и определяются как мишени действия бепродона.
5. Эффект бепродона зависит от стадии развития эпилептической системы и направлен на детерминантные очаги, а именно: на первой стадии развития ЭС мишенями действия бепродона являются корковые, а на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности.

Литература:

6. 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.
7. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Стойко М.И., Авакян Г.Н. Анализ влияния фенитоина на распространение судорог и эпилептический статус, вызванный нейротоксическим гомоцистеином тиаляктоном у крыс с кобальтовой эпилепсией. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003; 66 (1): 5-8.
8. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Часть 1. Глава 14. М. 2012; 235-250.
9. Butler A.B., Willmore L.J., Fuller P.M., Bass N.H. Focal alteration of dendrites and astrocytes in rat cerebral cortex during initiation of cobalt-induced epileptiform activity. Exp Neurol. 1976 Apr; 51 (1): 216-28.
10. Bregman F., Le Saux S., Trottier L., Chauvel P., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. J. Neural Transmission. 1985; 63: 109-118.
11. Chang L.W., Payan H.M. Cobalt-induced epilepsy: an ultrastructural study. Neurol Res. 1979; 1 (1): 19-29.
12. Clayton P.R., Emson P.C. Spread of cobalt from a cortical epileptic lesion induced by a cobalt-gelatin implant into the frontal cortex of the rat. Experientia. 1976 Oct 15; 32 (10): 1303-5.
13. He J., Hsiang H.L., Wu C., Mylvaganam S., Carlen P.L., Zhang L. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. Epilepsia. 2009 Jan; 50 (1): 99-115.
14. Hyon Mee Chun, Jae Moon Kim, Young Ho Lee. Pattern of Hippocampal Cell Changes in Cobalt / Homocysteine induced Status Epilepticus. The Korean J. Anat. 2002; 35 (1): 37-42.
15. Sugaya E., Ishige A., Sediguchi K., Yuzurihara M., Iizuka S., Sugimoto A., Hosoya E. Damage of hippocampal neurons caused by cobalt focus in the cerebral cortex of rats. Brain Res. 1988 Aug 30; 459 (1): 196-9.
16. Trottier S., Berger B., Chauvel P., Dedek J., Gay M. Alterations of the cortical noradrenergic system in chronic cobalt epileptogenic foci in the rat: A histofluorescent and biochemical study Neuroscience. 1981; 6: 1069-1080.
17. Trottier S., Claustre Y., Caboche J., Dedek J., Chauvel P., Nassif S., Scatton B. Alterations of noradrenaline and serotonin uptake and metabolism in chronic cobalt-induced epilepsy in the rat. Brain Res. 1983 Aug 8; 272 (2): 255-62.
18. Van Ostrand G., Cooper R.M. [14C]2-deoxyglucose autoradiographic technique provides a metabolic signature of cobalt-induced focal epileptogenesis. Epilepsia. 1994 Sep-Oct; 35 (5): 939-49.
19. Walton N.Y. et al. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. Epilepsy Res. 1996; 24: 19-28.

References:

1. Avakyan G.N., Nerobkova L.N., Voronina T.A., Markina N.V. Mitrofanov A.A. *Experimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002; 2: 7-10.
2. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Stoyko M.I., Avakyan G.N. *Experimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003; 66 (1): 5-8.
3. Voronina T.A., Nerobkova L.N. Guidelines for preclinical studies of drugs: guidelines for the study of anticonvulsant activity of pharmacological substances. Part 1. Chapter 14 [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Часть 1. Глава 14]. Moscow. 2012; 235-250.
4. Butler A.B., Willmore L.J., Fuller P.M., Bass N.H. Focal alteration of dendrites and astrocytes in rat cerebral cortex during initiation of cobalt-induced epileptiform activity. Exp Neurol. 1976 Apr; 51 (1): 216-28.

- activity. *Exp Neurol*. 1976 Apr; 51 (1): 216-28.
5. Bregman F., Le Saux S., Trottier L., Chauvel P., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
 6. Chang L.W., Payan H.M. Cobalt-induced epilepsy: an ultrastructural study. *Neurol Res*. 1979; 1 (1): 19-29.
 7. Clayton P.R., Emson P.C. Spread of cobalt from a cortical epileptic lesion induced by a cobalt-gelatin implant into the frontal cortex of the rat. *Experientia*. 1976 Oct 15; 32 (10): 1303-5.
 8. He J., Hsiang H.L., Wu C., Mylvaganam S., Carlen P.L., Zhang L. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. *Epilepsia*. 2009 Jan; 50 (1): 99-115.
 9. 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.
 10. Sugaya E., Ishige A., Sediguchi K., Yuzurihara M., Iizuka S., Sugimoto A., Hosoya E. Damage of hippocampal neurons caused by cobalt focus in the cerebral cortex of rats. *Brain Res*. 1988 Aug 30; 459 (1): 196-9.
 11. Trottier S., Berger B., Chauvel P., Dedek J., Gay M. Alterations of the cortical noradrenergic system in chronic cobalt epileptogenic foci in the rat: A histofluorescent and biochemical study *Neuroscience*. 1981; 6: 1069-1080.
 12. Trottier S., Claustre Y., Caboche J., Dedek J., Chauvel P., Nassif S., Scatton B. Alterations of noradrenaline and serotonin uptake and metabolism in chronic cobalt-induced epilepsy in the rat. *Brain Res*. 1983 Aug 8; 272 (2): 255-62.
 13. Van Ostrand G., Cooper R.M. [¹⁴C]2-deoxyglucose autoradiographic technique provides a metabolic signature of cobalt-induced focal epileptogenesis. *Epilepsia*. 1994 Sep-Oct; 35 (5): 939-49.
 14. Walton N.Y. et al. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24: 19-28.

Сведения об авторах:

Воронина Татьяна Александровна – профессор, д.м.н., руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва 125315, Россия. Тел.: +74956012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия. Тел.: +74956012414. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Бахуташвили Александр Владимирович – д.м.н., генеральный директор ООО «Ксенова». Адрес: ул. Салыма Адилы, д. 9, корп 3, г. Москва, 123154, Россия. Тел.: +74952402273.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия. Тел.: +79151879506.

Капица Инга Геннадиевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия. Тел.: +74956012414. E-mail: Ingakap73@mail.ru.

Гайдуков Игорь Олегович – аспирант ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия. Тел.: +74956012414.

Ковалев Иван Георгиевич – аспирант ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия. Тел.: +74956012414.

About the authors:

Voronina Tat'yana Aleksandrovna – professor, MD, head of the Laboratory of Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +74956012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna – Ph.D., Senior Research Fellow, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, Honored Scientist of Russia, Professor of Neurology and Neurosurgery, Medical University RNI MU them NI Pirogov. Address: Ostrovityanova str., 1. Moscow. 117997, Russia. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Bakhutashvili Aleksandr Vladimirovich – Ph.D., General Director of LLC “Xenova”. Address: Salyama Adilya str., 9, Moscow, 123154, Russia. Tel.: +74952402273.

Avakyan Georgii Gagikovich – MD, PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical University RNI MU them NI Pirogov. Address: Ostrovityanova str., 1. Moscow. 117997, Russia. Tel.: 79151879506.

Kapitsa Inga Gennad'evna – PhD, Senior Researcher, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: Ingakap73@mail.ru.

Gaidukov Igor' Olegovich – Post-graduate, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +74956012414.

Kovalev Ivan Georgievich – Post-graduate, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +74956012414.