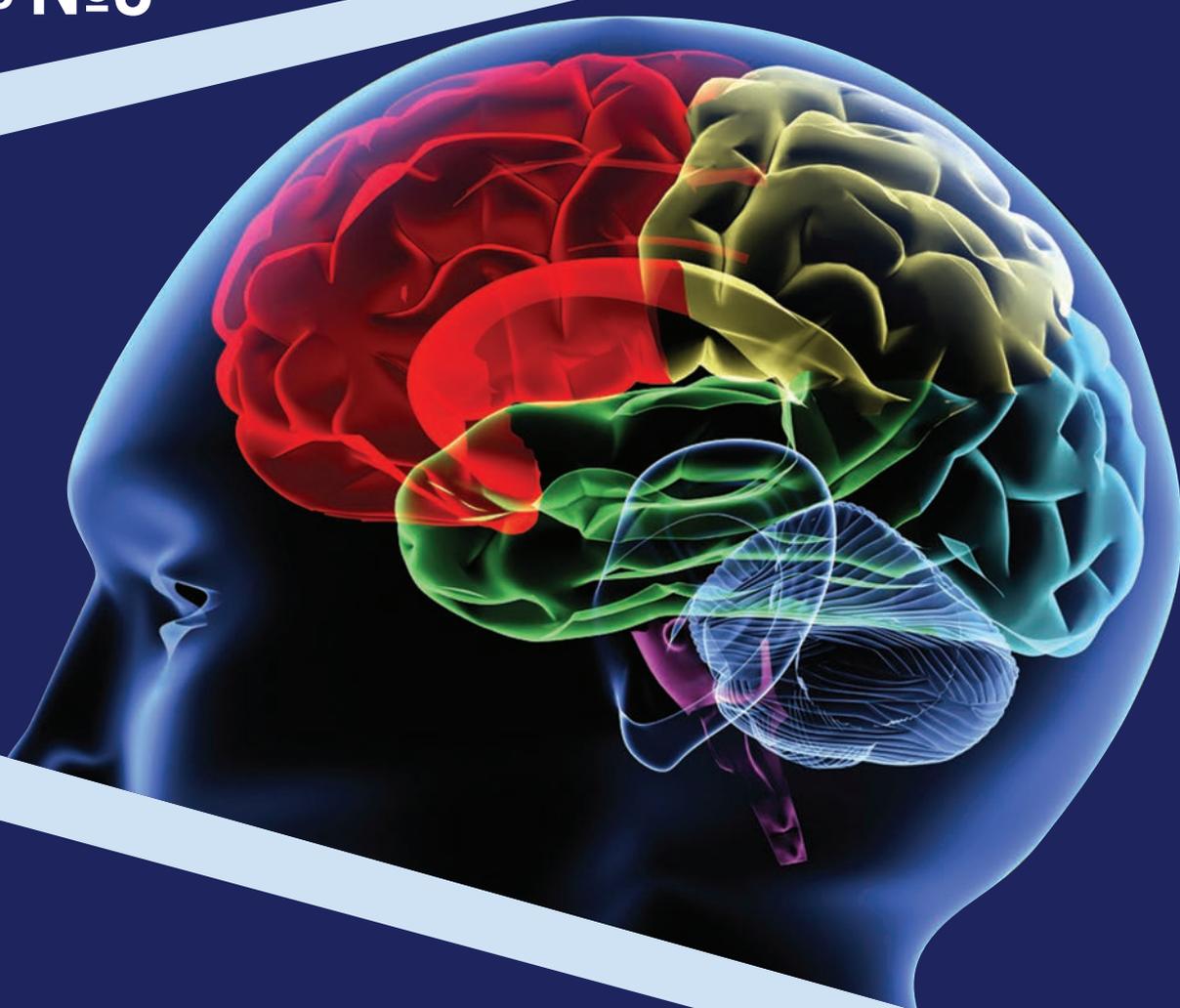


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ЭФФЕКТА НОВОГО ОРИГИНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ГИЖ-298

Литвинова С. А.¹, Воронина Т. А.¹, Кудрин В. С.¹, Гайдуков И. О.¹,
Неробкова Л. Н.¹, Писклова М. В.¹, Авакян Г. Г.², Жмуренко Л. А.¹

¹ ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Целью настоящего исследования было изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов реализации противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298 с определением лидирующей структуры – мишени воздействия соединения. **Материалы и методы.** Моделирование парциальных (фокальных) и вторично-генерализованных судорог проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта на мозг крыс. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проведено нейрохимическое исследование влияния ГИЖ-298 на содержание и метаболизм биогенных аминов в структурах мозга крыс. **Результаты.** Выявлено, что ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (внутрибрюшинно) оказывает выраженный противосудорожный эффект на первичные и, особенно, вторичные эпилептические очаги в различных структурах мозга с преимущественным влиянием на кору. ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг вызывает статистически значимое увеличение содержания серотонина и дофамина во фронтальной коре через 30 мин. после введения, а также снижение скорости метаболизма дофамина в дорсальном стриатуме. **Заключение.** Противосудорожный эффект ГИЖ-298 усиливается с развитием эпилептической системы и, возможно, обусловлен повышением синтеза серотонина и дофамина в коре и уменьшением метаболизма последнего в стриатуме.

Ключевые слова

ГИЖ-298, моноамины, структуры мозга, жидкостная хроматография, пароксизмальная активность, эпилепсия, ЭЭГ.

Статья поступила: 07.04.2016 г.; в доработанном виде: 18.07.2016 г.; принята к печати: 16.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Кудрин В. С., Гайдуков И. О., Неробкова Л. Н., Писклова М. В., Авакян Г. Г., Жмуренко Л. А. Изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 19-26.

ELECTROPHYSIOLOGICAL AND NEUROCHEMICAL STUDIES OF THE MECHANISMS OF THE ANTICONVULSANT EFFECT OF THE NEW ORIGINAL COMPOUND GIZH-298Litvinova S.A.¹, Voronina T.A.¹, Kudrin V.S.¹, Gaydukov I.O.¹, Nerobkova L.N.¹, Pisclova M.B.¹, Avakyan G.G.², Zhmurenko L.A.¹¹ FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow² FSBE HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia, Moscow**Summary**

The *aim* of this study was to investigate the electrophysiological and neurochemical mechanisms of the anticonvulsant effect of a new original compound GIZH-298 and to define the leading structure as the target for influence compound. *Materials and Methods.* The partial (focal) and secondary generalized seizures were modeled by methods of creation a chronic epileptic focus that was caused by cobalt applique on the brain of rats. The liquid chromatography (HPLC) analysis used for neurochemical study of the effect GIZH-298. There was studied the effect on metabolism and quantity of biogenic amines in the brain structures of rats. *Results.* It was found that GIZH-298 at a dose of 60 mg / kg (i.p.) has a pronounced effect on the primary and especially secondary generalized epileptic foci in various brain structures with a primary influence on the cortex. GIZH-298 at a dose of 60 mg / kg caused a statistically significant increase in the content of serotonin and dopamine in the frontal cortex after 30 minutes after the administration and reduced the rate of metabolism of dopamine in the dorsal striatum. *Conclusion.* The anticonvulsant effect GIZH-298 is enhanced with increased of epileptic system, may be due to increased synthesis of serotonin and dopamine in the cortex, and decreased metabolism of the latter in the striatum.

Key words

GIZH-298, monoamines, brain structure, liquid chromatography (HPLC), paroxysmal activity, epilepsy, EEG.

Received: 07.04.2016; **in the revised form:** 18.07.2016; **accepted:** 16.09.2016.**Conflict of interests**

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Litvinova S.A., Voronina T.A., Kudrin V.S., Gaydukov I.O., Nerobkova L.N., Pisclova M.B., Avakyan G.G., Zhmurenko L.A. Electrophysiological and neurochemical studies of the mechanisms of the anticonvulsant effect of the new original compound GIZH-298. Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 3: 19-26 (in Russian).

Corresponding author

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

E-mail address: sa_litvinova@mail.ru (Litvinova S.A.).

Введение

Распространенность эпилепсии в разных странах, по данным ВОЗ, варьирует в очень широком диапазоне – от 1,5 до 50 случаев на 1000 человек населения, а в Российской Федерации составляет 2,98 на 1000 человек населения [6,9,16]. Несмотря на широкий спектр противосудорожных средств (ПЭП), таких как карбамазепин, финлепсин, левитирацетам, топирамат и другие, около 20-30% больных остаются резистентными к лечению. Отмечаются случаи провокации судорожных проявлений на фоне терапии ПЭП, обусловленных многообразием механизмов генерации судорог, что создает трудности подбора противосудорожной терапии [5,8]. Механизмы различных

видов и проявлений эпилепсии и связанных с ней заболеваний во многих случаях до конца не изучены, что в значительной степени влияет на дальнейшее развитие фармакологии ПЭП. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности разработки новых оригинальных ПЭП и исследовании механизмов реализации их противосудорожных эффектов. В связи с этим **целью** данного исследования явилось изучение в эксперименте противосудорожной активности оригинального производного O-(2-R-оксимов 4-бензоил) пиридина – соединения ГИЖ-298 на модели парциальной кобальтовой эпилепсии и исследование его влияния на нейрохимические изменения в различных структурах мозга крыс.

Материалы и методы

Исследования выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г. (питомник «Столбовая»), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Для исключения влияния суточных биоритмов на скорость биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов эксперименты были осуществлены между 10 и 12 ч дня. Эксперименты проводились с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

Соединение ГИЖ-298 синтезировано в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» и по химической структуре представляет собой производное морфолиноэтилового эфира оксима 4-бензоилпиридина.

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 [1,13] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [4].

Операции по вживлению долгосрочных электродов проводили под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг). Вживление электродов в структуры мозга крыс (в двигательную зону коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) осуществляли с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс [3]. 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 биопотенциалов мозга осуществлялась на 21-канальном нейрографе «Нейросенсор», работающем на базе IBM-PC 586 с установленными фильтрами на 32 Гц, с постоянной времени (0,03 с) и с записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных.

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс. С этой целью в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Канюля опускалась на поверхность коры (твердая мозговая оболочка предварительно

вскрывалась тонкой инъекционной иглой). Изучение динамики изменения биоэлектрической активности мозга крыс проводилась 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 очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась на 5-6-й день после аппликации кобальта. ГИЖ-298 вводили однократно (внутрибрюшинно) в дозе 60 мг/кг после фоновой записи в течение 30 мин. После введения вещества регистрация ЭЭГ проводилась в течение 120 мин.

При проведении нейрхимического исследования крысы были разделены на следующие группы: 1-я группа – контроль (0,9% NaCl); 2-я группа – ГИЖ-298 (60 мг/кг, внутрибрюшинно). Каждая экспериментальная группа состояла из восьми животных. Декапитация животных осуществлялась через 30 мин. после инъекции 0,9% NaCl или ГИЖ-298. Структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, прилежащее ядро (ПЯ), стриатум и гиппокамп) извлекались на льду, замораживались в жидком азоте и взвешивались. Перед экспериментами по определению содержания нейротрансмиттеров пробы размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон-стекло) в 20 объемах 0,1 н HClO₄ с добавлением 3,4-диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10 000g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом ВЭЖХ/ЭД на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США) с электрохимическим детектором LC-4B (BAS, West Lafayette, США) и аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100×4 мм, 3,3 мкм) (Dr.Maisch, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента, Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

При регистрации фоновой ЭЭГ животных на 1-й стадии развития эпилептической системы было выявлено наличие пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах с наибольшим числом и продолжительностью разрядов в ипсилатеральной коре и гиппокампе. Эпилептическая активность (ЭПА) характеризовалась единичными острыми высокоамплитудными волнами, пиками, а также синхронно возникающими пароксизмальными разрядами (см. табл. 1, рис. 1). Через 30 мин. после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг на 1-й стадии формирования эпилептической системы наблюдалось статистически достоверное снижение числа разрядов ЭПА (в среднем за минуту) во всех исследуемых структурах моз-

Структура мозга	Контроль (фон)		ГИЖ-298 (60 мг/кг)	
	Число разрядов за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА, в сек.	Число разрядов ЭпА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА, в сек.
Кора ипсилатеральная	16,7±0,6	3,0±0,1	10,7±1,1*	2,2±0,1*
Кора контрлатеральная	15,2±1,1	2,4±0,4	11,3±1,1*	1,9±0,3
Гиппокамп ипсилатеральный	18,4±1,0	2,5±0,2	14,1±1,0*	2±0,1*
Гипоталамус ипсилатеральный	16,2±1,7	2,1±0,3	10,2±1,8*	1,25±0,2*

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

*Достоверность отличий значений от фоновых показателей при $p \leq 0,05$.

Примечание: ЭпА – эпилептическая активность.

Структура мозга	Контроль (фон)		ГИЖ-298 (60 мг/кг)	
	Число разрядов ЭпА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА в сек.	Число разрядов ЭпА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпА в сек.
Кора ипсилатеральная	14,2±1,8	2,6±0,3	5,1±1,2*	0,8±0,2*
Кора контрлатеральная	20,4±1,6	3±0,3	4,2±0,9*	0,4±0,1*
Гиппокамп ипсилатеральный	22±1,3	2,6±0,2	7,5±0,8*	0,6±0,1*
Гипоталамус ипсилатеральный	17,2±1,7	2,4±0,2	6,3±1,0*	0,6±0,1*

Таблица 2. Влияние соединения 4-бензоилпиридина ГИЖ-298 на судорожную активность в электрограммах различных структур мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 2-й стадии формирования эпилептической системы.

*Достоверность отличий значений от фоновых показателей при $p \leq 0,05$.

Примечание: ЭпА – эпилептическая активность.

га. При этом наибольшая выраженность эффекта (по числу разрядов и их продолжительности) определялась в ипсилатеральной коре и гипоталамусе (см. табл. 1, рис. 1).

На 2-й стадии развития ЭпА (5-6-й день) у контрольных (фон) крыс отмечалось затухание первичного очага, регистрируемое по уменьшению числа разрядов до 14,2 и их длительности до 2,6 в электрограммах ипсилатеральной коры и формирование вторичных очагов, регистрируемых по увеличению числа разрядов и их длительности в электрограммах контрлатеральной коры (20,4 и 3), гиппокампа (22 и 2,6) и гипоталамуса (17,2 и 2,4) (см. табл. 2, рис. 2). На фоне ГИЖ-298 (60 мг/кг) отмечалось значительное и статистически достоверное уменьшение числа разрядов и их длительности во всех исследуемых структурах. Наиболее выраженный эффект выявлялся в контрлатеральной коре, где наблюдалось уменьшение числа разрядов в 5 раз, а их длительность – в 7,5 раза (см. табл. 1).

В результате нейрохимических исследований показано, что на фоне однократного введения ГИЖ-298 в терапевтической дозе (60 мг/кг) за 30 мин. до депривации отмечались изменения содержания моноаминов и их метаболитов во фронтальной коре (ФК) и стриатуме. Во фронтальной коре крыс обнаружено статистически значимое увеличение содержания серотонина (5-ОТ) и дофамина (ДА) на 18 и 38% соот-

ветственно ($p < 0,01$), при этом метаболизм обоих нейромедиаторов оставался на уровне контрольных значений (см. рис. 3). Полученные данные свидетельствуют об увеличении синтеза 5-ОТ и ДА в данной структуре. В стриатуме под влиянием ГИЖ-298 наблюдалось снижение показателей содержания метаболитов – ДОФУК (3,4 диоксифенилуксусная кислота) и ГВК (гомованилиновая кислота) и показателей метаболизма дофамина – ГВК/ДА и ДОФУК/ДА на 19, 26, 29 и 23% соответственно ($p < 0,05$). Снижение метаболизма ДА в стриатуме может являться следствием компенсаторных реакций на уменьшение синтеза ДА в структуре, так как содержание нейромедиатора оставалось неизменным. В прилежащем ядре (ПЯ), гиппокампе, а также в гипоталамусе ГИЖ-298 не оказывал какого-либо влияния на содержание и метаболизм биогенных аминов в сравнении с контрольной группой крыс, получивших физиологический раствор (см. рис. 3).

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что противосудорожный эффект ГИЖ-298 отмечался как на 1-й, так на 2-й стадиях развития кобальт-индуцированной эпилептической системы (ЭС). Анализ изменений ЭЭГ активности на фоне введения ГИЖ-298 выявил преимущественное влияние соединения на вторичные очаги ЭС, особенно в контрлатеральной коре. Воздействие ГИЖ-298 на фронтальную кору отмечается также и в ней-

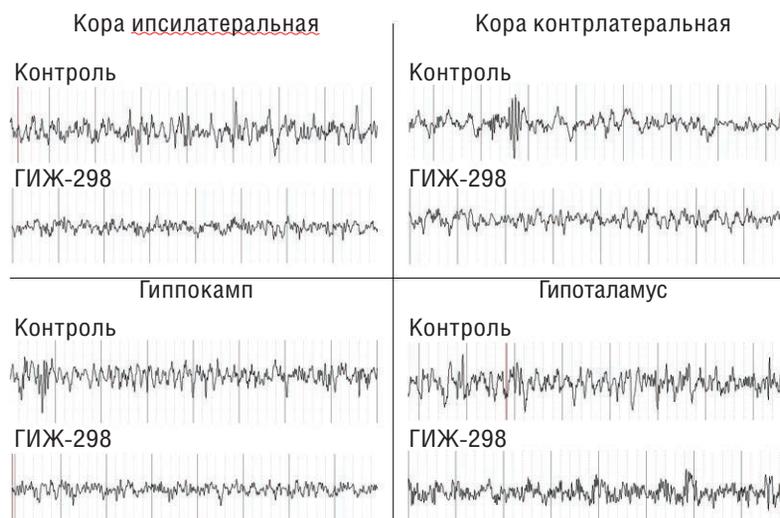


Рисунок 1. Электрограммы исследуемых структур до и после введения соединения ГИЖ 298 на 1-й стадии эпилептической системы.



Рисунок 2. Электрограммы исследуемых структур до и после введения соединения ГИЖ 298 на 2-й стадии эпилептической системы.

рохимических исследованиях, в которых показано увеличение синтеза дофамина (на 38%) и серотонина (на 18%), что, возможно, вносит определенный вклад в реализацию противосудорожного эффекта соединения. Существует большое количество данных о роли серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии в реализации противоэпилептической активности соединений [2]. Показано, что вещества, повышающие в мозге внеклеточный уровень серотонина (5-гидрокситриптофан и блокаторы обратного захвата серотонина) или дофамина (апоморфин, L-ДОФА перголид, бромкриптин) могут ослаблять фокальные и генерализованные припадки [11,12,14,21,22]. С другой стороны, для многих препаратов с противоэпилептической активностью, таких как вальпроевая кислота, ламотриджин, карба-

мазепин, фенитоин, зонисамид, топирамат, левитирацетам, показано повышение внеклеточной концентрации эндогенного серотонина и/или дофамина [7,10,15,17,18,19]. Согласно этим представлениям к снижению судорожного порога может приводить нарушения нейротрансмиссии как 5-НТ, так и ДА.

В стриатуме ГИЖ-298 снижает содержание метаболитов ДА при отсутствии изменений уровня самого нейромедиатора, что свидетельствует либо об ослаблении синтеза дофамина, либо о замедлении его высвобождения в синаптическую щель. По данным ряда исследований, при увеличении разрядной активности нейронов в стриатуме регистрируются высокие уровни ДОФУК и ГВК, а соединения, ингибирующие метаболизм ДА в данной структуре, оказывают противосудорожное действие [20,23].

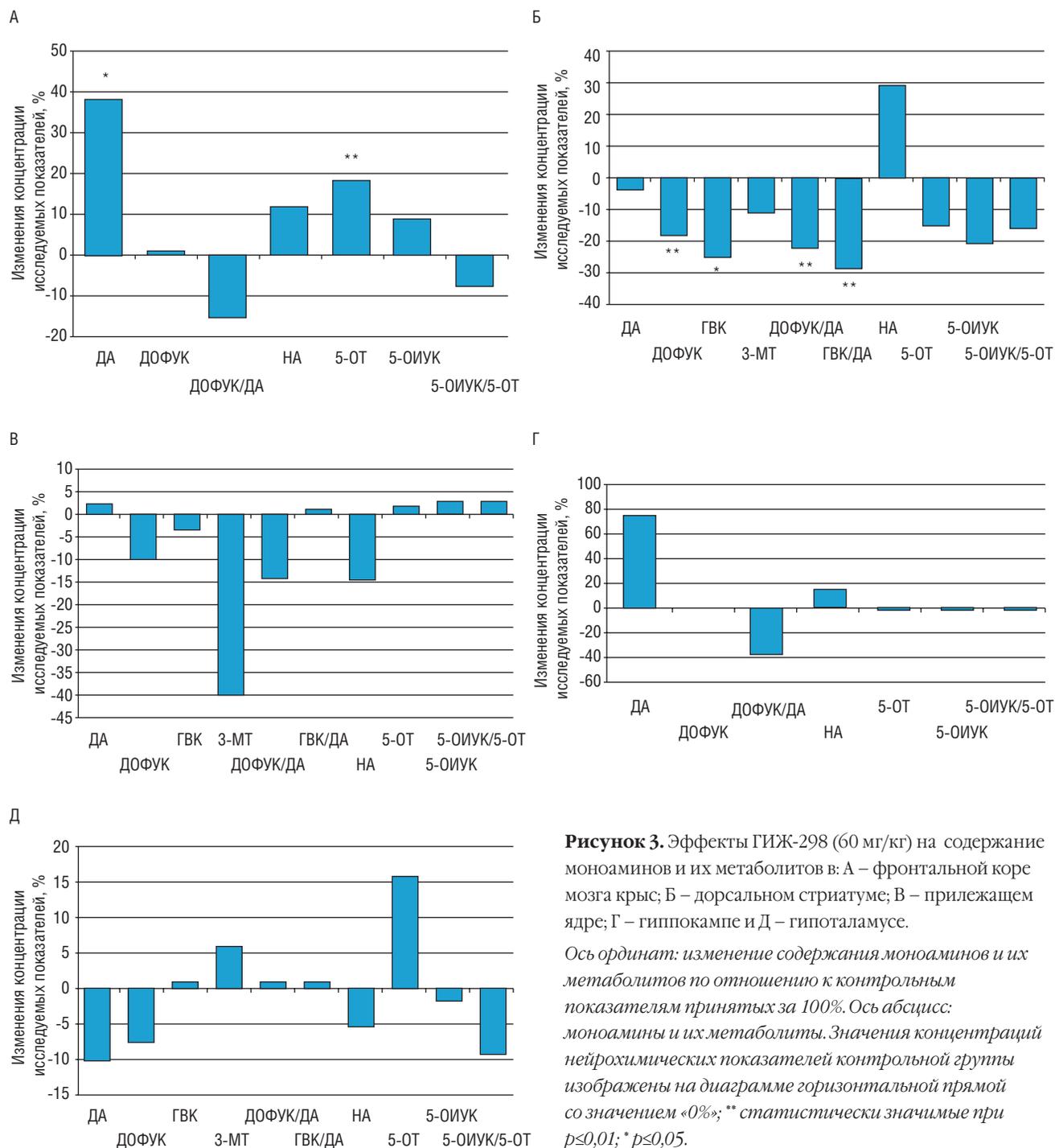


Рисунок 3. Эффекты ГИЖ-298 (60 мг/кг) на содержание моноаминов и их метаболитов в: А – фронтальной коре мозга крыс; Б – дорсальном стриатуме; В – прилежащем ядре; Г – гиппокампе и Д – гипоталамусе. Ось ординат: изменение содержания моноаминов и их метаболитов по отношению к контрольным показателям принятых за 100%. Ось абсцисс: моноамины и их метаболиты. Значения концентраций нейрхимических показателей контрольной группы изображены на диаграмме горизонтальной прямой со значением «0%»; ** статистически значимые при $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Таким образом, в условиях методики парциальной (фокальной) эпилепсии, моделирующей вторично-генерализованные судороги у крыс с хроническим кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом, ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг оказывает выраженный противосудорожный эффект на первичные и, осо-

бенно, на вторичные эпилептические очаги в различных структурах мозга с преимущественным влиянием на кору. Механизм противосудорожного действия ГИЖ-298 может быть обусловлен повышением синтеза серотонина и дофамина в коре и уменьшением метаболизма дофамина в стриатуме.

Литература:

1. Авакян Г. Н., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Маркина Н. В., Митрофанов А. А. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 2: 7-10.
2. Блинов Д. В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
3. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. М. 1964; 551.
4. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012; 1 (14): 235-250.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Руководство для врачей. М. 2010; 720.
6. Лебедева А. В., Гехт А. Б. Терапия депрессии у больных фокальной эпилепсией (опыт применения циталопрама). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 2: 50-56.
7. Писклова М. В., Литвинова С. А., Наркевич В. Б., Кудрин В. С. Изучение влияния топирамата на содержание и оборот моноаминов в структурах мозга крыс Вистар. Материалы 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». М. 2015; 78: 50.
8. Портер Р. Дж., Мелдрум Б. С. Противозлептические средства / Б. Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. Пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. М.; СПб. 2007; 464-491.
9. Сидоренко К. В., Даренская Е. Ю. Распространенность эпилепсии в мире. Успехи современного естествознания. 2014; 6: 128-130.
10. Ahmad S., Fowler L. J. and Whitton P. S. Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids. *Epilepsy Res.* 2005; 63: 141-149.
11. Bozzi Y., Dunleavy M., Henshall D. Cell signaling underlying epileptic behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5: 45.
12. Bozzi Yuri, Emiliana Borrelli. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 157.
13. Bregman F. Le Saux, S. Trotter, P. Chauvel 1, and Y. Maurin. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109-118.
14. Clinckers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G. and Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J. Neurochem.* 2004a; 89: 834-843.
15. Dailey J. W., Yan Q. S., Adams-Curtis L. E., Ryu J. R., Ko K. H., Mishra P. K., Jobe P. C. Neurochemical correlates of anti-epileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci.* 1996; 58: 259-266.
16. Hauser W. A. Epidemiology of epilepsy. Coll. Mater. X Congress of neurologists Russia with international participation. Nizhny Novgorod 17-21 June 2012 All-Russian Society of Neurologists. 2012; 313-314.
17. Ichikawa J. L., Meltzer H. Y. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol.* 1999; 3: 380 (1): R1-3.
18. Muhammad Y. A-Shorbagy, Bahia M. E Sayeh, Dalaal M. Abdallah. Additional Antiepileptic Mechanisms of Levetiracetam in Lithium-Pilocarpine Treated Rats. 2013; URL: <http://PLOS.Medicine>, dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076735. Дата обращения: 06.04.2016.
19. Okada M., Kaneko S., Hirano T., Ishida M., Kondo T., Otani K. and Fukushima Y. Effects of zonisamide on extracellular levels of monoamine and its metabolite, and on Ca²⁺-dependent dopamine release. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 113-119.
20. Parada A., Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int.* 2002; 40 (5): 435-40.
21. Pasini A., Tortorella A., Gale K. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. *Brain Res.* 1992; 287-290.
22. Prendiville S., Gale K. Anticonvulsant effect of systemic fluoxetine on focally-evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia.* 1993; 34: 381-384.
23. Samuel D., Blin O., Dusticier N., Nieoullon A. Effects of riluzole (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole) on striatal neurochemical markers in the rat, with special reference to the dopamine, choline, GABA and glutamate synaptosomal high affinity uptake systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6 (4-5): 177-84.

References:

1. Avakyan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2002; 2: 7-10.
2. Blinov D. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2011; 2: 28-33.
3. Buresh Dzh., Petran' M., Zakhar D. *Electrophysiological Methods in Biology [Elektrofiziologicheskie metody issledovaniya v biologii (in Russian)].* Moscow. 1964; 551.
4. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Guidelines for the Study of the anticonvulsant activity of pharmacological substances. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products [Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (in Russian).* Moscow. 2012; 1 (14): 235-250.
5. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for physicians. Guidelines for doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: *rukovodstvo dlya vrachei. Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian).* Moscow. 2010; 720.
6. Lebedeva A. V., Gekht A. B. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2011; 2: 50-56.
7. Pisklova M. V., Litvinova S. A., Narkevich V. B., Kudrin V. S. Study of the effect of topiramate on the content and turnover of monoamines in the brain structures of Wistar rats. Proceedings of the 6th International Conference «Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs» [Izuchenie vliyaniya topiramata na sodержanie i oborot monoaminov v strukturakh mozga krysv Vistar. *Materialy 6-i Mezhdunarodnoi konferentsii «Biologicheskie osnovy individual'noi chuvstvitel'nosti k psikhotropnym sredstvam» (in Russian).* Moscow. 2015; 78: 50.
8. Porter R. Dzh., Meldrum B. S. Antiepileptics / BG Kattsung. Basic and Clinical Pharmacology [Protivoepilepticheskie sredstva / B. G. Kattsung. *Bazisnaya i klinicheskaya farmakologiya. Per. s angl. – 2-e izd., pererab. i dop. (in Russian).* Moscow-Saint Petersburg. 2007; 464-491.
9. Sidorenko K. V., Darenkaya E. Yu. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2014; 6: 128-130.
10. Ahmad S., Fowler L. J. and Whitton P. S. Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids. *Epilepsy Res.* 2005; 63: 141-149.
11. Bozzi Y., Dunleavy M., Henshall D. Cell signaling underlying epileptic behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5: 45.
12. Bozzi Yuri, Emiliana Borrelli. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 157.
13. Bregman F. Le Saux, S. Trotter, P. Chauvel 1, and Y. Maurin. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109-118.
14. Clinckers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G. and Michotte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. *J. Neurochem.* 2004a; 89: 834-843.
15. Dailey J. W., Yan Q. S., Adams-Curtis L. E., Ryu J. R., Ko K. H., Mishra P. K., Jobe P. C. Neurochemical correlates of anti-epileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci.* 1996; 58: 259-266.
16. Hauser W. A. Epidemiology of epilepsy. Coll. Mater. X Congress of neurologists Russia

- with international participation. Nizhny Novgorod 17-21 June 2012 All-Russian Society of Neurologists. 2012; 313-314.
17. Ichikawa J. L., Meltzer H. Y. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol.* 1999; 3: 380 (1): R1-3.
 18. Muhammad Y. A-Shorbagy, Bahia M. E Sayeh, Dalaal M. Abdallah. Additional Antiepileptic Mechanisms of Levetiracetam in Lithium-Pilocarpine Treated Rats. 2013; URL: [http:// PLOS.Medicine](http://PLOS.Medicine), dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076735. Accessed: 06.04.2016.
 19. Okada M., Kaneko S., Hirano T., Ishida M., Kondo T., Otani K. and Fukushima Y. Effects of zonisamide on extracellular levels of monoamine and its metabolite, and on Ca²⁺-dependent dopamine release. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 113-119.
 20. Parada A., Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int.* 2002; 40 (5): 435-40.
 21. Pasini A., Tortorella A., Gale K. Anticonvulsant effect of intranigral fluoxetine. *Brain Res.* 1992; 287-290.
 22. Prendiville S., Gale K. Anticonvulsant effect of systemic fluoxetine on focally-evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia.* 1993; 34: 381-384.
 23. Samuel D., Blin O., Desticier N., Nieoullon A. Effects of riluzole (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole) on striatal neurochemical markers in the rat, with special reference to the dopamine, choline, GABA and glutamate synaptosomal high affinity uptake systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6 (4-5): 177-84.

Сведения об авторах:

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., вед. науч. сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. e-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Воронина Татьяна Александровна – д.м.н., профессор, 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.

Кудрин Владимир Сергеевич – к.м.н., руководитель лаборатории нейрохимической фармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва 125315, Россия. Тел.: +7(495)6012153. e-mail: kudrinvs@mail.ru.

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.

Гайдуков Игорь Олегович – аспирант ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Балтийская ул. 8. Тел.: +74956012414. E-mail: i_gaydukov@mail.ru.

Жмуренко Людмила Александровна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул. 8, г. Москва, 125315, Россия.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru. +7(495)5316941.

About the authors:

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – PhD, Psychopharmacology Laboratory Researcher, Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: sa_litvinova@mail.ru.

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

Kudrin Vladimir Sergeevich – PhD, Head of the Laboratory of Pharmacology neurochemical, Psychopharmacology Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012153. e-mail: kudrinvs@mail.ru.

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

Gaidukov Igor Olegovich – Post-graduate, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: 125315, Moscow, Baltiiskaya ul., 8. Tel.: +74956012414. E-mail: i_gaydukov@mail.ru.

Zhmurenko Lyudmila Aleksandrovna – PhD, Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov RAS. Address: Baltiiskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia.

Avakyan Georgii Gagikovich – PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical University RNIU them NI Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia. Tel.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.