

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния»  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Противозпилептическая Лига

РАН

РАН

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №2

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru). Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА 4-БЕНЗОИЛПИРИДИНА (ГИЖ-298) И ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА У КРЫС С КОБАЛЬТ-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОЧАГОМ

Гайдуков И. О.<sup>1</sup>, Литвинова С. А.<sup>1</sup>, Воронина Т. А.<sup>1</sup>, Неробкова Л. Н.<sup>1</sup>,  
Жмуренко Л. А.<sup>1</sup>, Мокров Г. В.<sup>1</sup>, Авакян Г. Г.<sup>2</sup>, Кутепова И. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

## Резюме

**Целью** настоящего исследования явилось изучение противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298 (оксим 4-бензоилпиридина) в сравнительном аспекте с вальпроевой кислотой (ВК) на модели эпилептического статуса, вызванного гомоцистеином тиолактоном у крыс с кобальт-индуцированным очагом. **Материалы и методы.** Моделирование эпилептического статуса проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта на сенсомоторную зону коры крысы, с последующим внутрибрюшинным введением гомоцистеина тиолактона. Соединения ГИЖ-298 и ВК вводили на фоне развития электрографического статуса и первых моторных проявлений. **Результаты.** Установлено, что ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (внутрибрюшинно) через 50 мин. после введения многократно снижает число продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов в ипси-, конралатеральной коре (в 46 раз), гиппокампе и гипоталамусе (в 28 раз), вызванных гомоцистеином тиолактона, и устраняет у 100% животных генерализованные тонико-клонические судороги, возникающие в развернутой стадии эпилептического статуса. ВК в дозе 100 мг/кг (внутрибрюшинно) через 3 часа после введения значительно подавляет эпилептическую активность (ЭпА) во всех исследуемых структурах с максимальным значением в гипоталамусе (в 28 раз) и через 5 часов – в ипси- и конралатеральной коре (в 33 раза). При этом ВК устраняет генерализованные моторные проявления эпилептического статуса только у 71% животных, защищая от гибели 86% крыс. **Заключение.** Соединение ГИЖ-298 значительно раньше (на 2 часа), чем ВК (100 мг/кг), и в меньшей дозе (60 мг/кг) полностью устраняет электрографические (во всех исследуемых структурах мозга, с наибольшей эффективностью – в конралатеральной коре и гипоталамусе) и поведенческие проявления развернутого эпилептического статуса и предупреждает гибель 100% крыс.

## Ключевые слова

ГИЖ-298, оксим 4-бензоилпиридина, эпилепсия, вальпроевая кислота, эпилептический статус, ЭЭГ, кобальт-индуцированная эпилепсия, гомоцистеина тиолактон, крысы.

Статья поступила: 20.02.2017 г.; в доработанном виде: 28.04.2017 г.; принята к печати: 21.06.2017 г.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### Для цитирования

Гайдуков И. О., Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Жмуренко Л. А., Мокров Г. В., Авакян Г. Г., Кутепова И. С. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2) 57-66. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.

#### 4-BENZOYLPYRIDINE OXIME DERIVATIVE (GIZH-298) VERSUS VALPROIC ACID: THE ANTICONVULSANT POTENTIAL EFFECT IN A MODEL OF EPILEPSY IN RATS WITH COBALT-INDUCED LESIONS

Gaydukov I. O.<sup>1</sup>, Litvinova S. A.<sup>1</sup>, Voronina T. A.<sup>1</sup>, Nerobkova L. N.<sup>1</sup>, Zhmurenko L. A.<sup>1</sup>, Mokrov G. V.<sup>1</sup>, Avakyan G. G.<sup>2</sup>, Kutepova I. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

#### Summary

*Objective of the research is to evaluate the anticonvulsant effect of the new original compound GIZH-298 (4-benzoylpyridine oxime derivative) versus valproic acid (VPA) in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. **Materials and methods.** Modeling of epileptic status was performed using the technique of creating a chronic epileptogenic focus caused by the application of cobalt to the sensorimotor zone of the rat cortex, followed by intraperitoneal administration of homocysteine thiolactone. Compounds GIZH-298 and VPA were introduced against the background of development of electrographic status with behavioral convulsive seizure manifestations. **Results.** The study revealed that GIZH-298 at a dose of 60 mg/kg (i.p.) in 50 minutes after injection reduces the number of high-amplitude generalized discharges caused by homocysteine thiolactone in the ipsilateral and contralateral cortex (46-fold decrease), in the hippocampus and hypothalamus (28-fold decrease); eliminates (in 100% of the animals) the generalized tonic-clonic seizures that arise in the advanced stage of status epilepticus. VPA at a dose of 100 mg/kg (i.p.) in 3 hours after injection significantly suppresses the EpA in all evaluated structures with the maximum value in the hypothalamus (28-fold decrease), and after 5 hours in the ipsilateral and contralateral (33-fold decrease). At the same time, VPA eliminates generalized motility of status epilepticus only in 71% of the animals and protects from death 86% of the rats. **Conclusion.** The compound GIZH-298 significantly earlier (for 2 hours) than the VPA (100 mg/kg) and at a lower dose (60 mg/kg) fully eliminates electrographic (in all evaluated brain structures with the greatest efficiency in the contralateral cortex and the hypothalamus) and behavioral manifestations of unfolded status epilepticus and prevents deaths in 100%.*

#### Key words

GIZH-298, 4-benzoylpyridine oxime derivative, epilepsy, valproic acid, status epilepticus, seizures, EEG, homocysteine thiolactone. cobalt-induced epilepsy, rats.

Received: 20.02.2017; in the revised form: 28.04.2017; accepted: 21.06.2017.

#### Conflict of interests

The authors declare that they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

#### For citation

Gaydukov I. O., Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Zhmurenko L. A., Mokrov G. V., Avakyan G. G., Kutepova I. S. 4-Benzoylpyridine oxime derivative (GIZH-298) versus valproic acid: the anticonvulsant potential effect in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]* 2017; 9 (2): 57-66 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.

#### Corresponding author

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

E-mail address: ulsa\_litvinova@mail.ru (Litvinova S. A.).

## Введение

Эпилептический статус (ЭС) – острое состояние, характеризующееся непрерывными судорожными припадками, длящимися 5 мин. или более, между которыми не происходит полного восстановления сознания и других жизненно важных функций. По данным А. О. Rossetti и D. H. Lowenstein (2011), ЭС занимает 2-е место среди всех urgentных неврологических состояний, его частота достигает 10-40 случаев на 100 тыс. населения. 23-43% ЭС являются рефрактерными и в 10-20% случаев заканчиваются летально [1]. Приблизительно у 5% всех взрослых пациентов, проходивших лечение в эпилептологических клиниках, хотя бы раз в жизни был ЭС, а среди детей процент таких больных достигает 10-25% [2]. Тактика лечения ЭС зависит от стадии. Препаратами выбора для лечения ЭС являются внутривенные формы производных вальпроевой кислоты в больших дозах (вальпроевая кислота 3000 мг/сут.), безодиазепины (диазепам) с последующим переключением на средства для внутривенного наркоза (фенобарбитал, пропофол) [3-6]. Использование фенобарбитала и диазепама ограничено наличием развития лекарственной зависимости и набором таких побочных эффектов, как угнетение дыхания, а также неэффективностью в стадию рефрактерного ЭС. Раствор вальпроата у 77% пациентов вызывает когнитивные нарушения и у 32% не эффективен [7-11].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» было разработано оригинальное соединение ГИЖ-298 – производное оксима 4-бензоилпиридина с потенциальной противосудорожной активностью для лечения пароксизмальных состояний (эпилепсии), в т.ч. для лечения эпилептического статуса. **Целью исследования** было установить влияние соединения ГИЖ-298 в сравнении с вальпроевой кислотой на развернутый эпилептический статус.

## Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г. В каждой группе использовалось по 7-8 животных. Животные были получены из питомника «Столбовая», содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г., №51. Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Для исключения влияния суточных биоритмов эксперименты проводились между 10 и 13 часами дня.

В качестве нового средства с противосудорожной активностью было использовано соединение ГИЖ-298 – оксалат О-(2-морфолиноэтил) оксима 4-бензоилпиридина в дозе 60 мг/кг, в качестве препарата сравнения – вальпроевая кислота (ВК) в дозе 100 мг/кг (Sigma). Животные были разделены на четыре группы по 7-8 животных в каждой: две контрольные и две экспериментальные. Животным контрольных групп вводили гомоцистеина тиолактон (ГМЦ). После введения нейротоксина моторно-поведенческие и электрографические проявления регистрировали на протяжении 5 часов или до гибели животного. Электрографический статус оценивался по появлению длительных (10-15 сек.) генерализованных комплексов высокоамплитудных острых и медленных волн в электрограммах всех исследуемых структур. Животным экспериментальных групп исследуемые соединения (ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг или ВК в дозе 100 мг/кг) вводили после появления первых моторных судорожных проявлений, развернутых на фоне электрографического статуса, вызванных ГМЦ. Регистрация биоэлектрической активности в экспериментальных группах продолжалась после введения исследуемых соединений до восстановления биоэлектрической активности до нормы, но не более 5 часов.

### *Дизайн исследования:*

1-я группа – контрольная (n=8). Животным вводили ГМЦ, регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

2-я группа – экспериментальная (n=8). Животным вводили ГМЦ и на фоне развития эпилептического статуса – ГИЖ-298 (60 мг/кг), регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

3-я группа – контрольная (n=7). Животным вводили ГМЦ, регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

4-я группа – экспериментальная (n=8). Животным вводили ГМЦ и на фоне развития эпилептического статуса – ВК (100 мг/кг), регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

Для оценки влияния соединений на моторно-поведенческие проявления эпилептического статуса и гибель использовали независимые группы контроля. Оценку влияния соединений на биоэлектрическую активность проводили внутри экспериментальных групп: регистрировали число и длительность разрядов (развившихся на фоне ГМЦ) до введения исследуемых соединений (ГИЖ-298 или ВК) и после их введения.

Исследования проведены 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 особенностей и механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [12-17] и реко-

Группа животных	Число ВГТКС (в среднем на крысу)	Число крыс с моторно-поведенческими проявлениями статуса / число животных в группе, а.е.	Число крыс с электрографическими проявлениями статуса / число животных в группе, а.е.
Контроль (ГМЦ)	4,1±0,74	8/8	8/8
ГИЖ-298 (60 мг/кг)	0,0±0,0*	0/8#	0/8#
Контроль (ГМЦ)	3,7±0,51	7/7	7/7
ВК (100 мг/кг)	1,1±0,16*	2/7#	2/7#

**Таблица 1.** Влияние ГИЖ-298 (60 мг/кг) и ВК (100 мг/кг) на клинико-поведенческие и электрографические проявления эпилептического статуса, вызванного гомоцистеина тиолактоном (ГМЦ).

*Примечание.* Здесь и в таблице 2 ВГТКС – вторично-генерализованные тонико-клонические судороги; ГМЦ – гомоцистеина тиолактон, ВК – вальпроевая кислота; а.е. – абсолютные единицы.

\* Достоверность отличий от соответствующей группы контроля при  $p \leq 0,05$  (критерий Стьюдента); # при  $p \leq 0,05$  (критерий Фишера).

**Table 1.** The effects of GIZH-298 (60 mg / kg) and BK (100 mg / kg) on the clinical, behavioral and electrographic characteristics of the epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ).

*Note.* Here and in Table 2, ВГТКС – generalized tonic-clonic seizures (secondary); ГМЦ – homocysteine thiolactone, ВК – valproic acid; а.е. – absolute units.

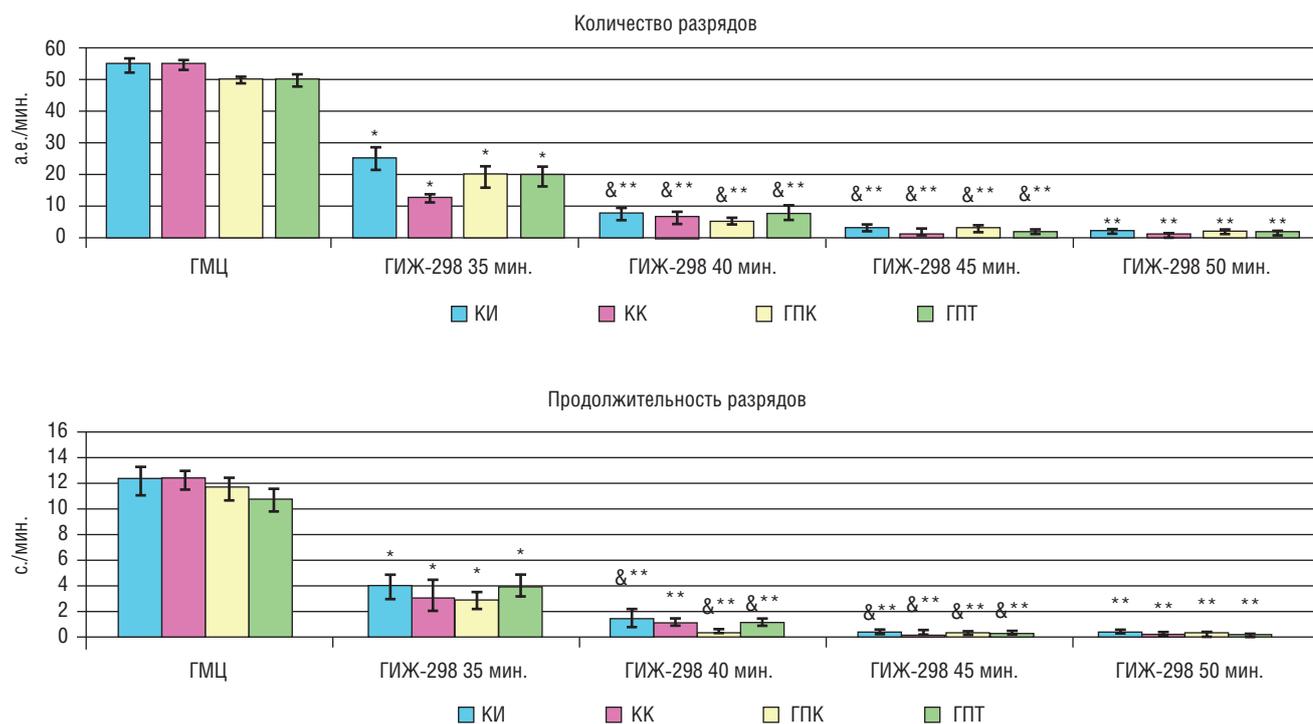
\* Significantly different from the respective control at  $p \leq 0,05$  (Student's test); # at  $p \leq 0,05$  (Fisher's criterion).

мендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России» [18]. 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 и опускалась на твердую мозговую оболочку стеклянная канюля с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Для регистрации ЭЭГ в структуры мозга (ипси- и контр-латеральная кора, гиппокамп и гипоталамус) вживлялись долгосрочные электроды по атласу Дж. Буреша [19]. На 7-8-й день после аппликации кобальта крысам со стойкими изменениями биоэлектрической активности в структурах мозга внутрибрюшинно вводили гомоцистеина тиолактон (ГМЦ) (DL-homocysteinethiolactone, НСТ, Sigma) в дозе 5,5 ммоль/кг, разводимого в 3,5 мл/кг физиологического раствора непосредственно перед использованием. Провокация эпилептического статуса осуществлялась по методике, описанной ранее [17-20].

Для регистрации биопотенциалов мозга использовался 21-канальный аппаратно-программный комплекс для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3, работающий на базе IBM- PC, что позволяло проводить одновременно запись ЭЭГ у 2-3 животных с использованием четырех каналов для каждого посредством имплантированных стереотоксическим способом в структуры эпилептической

системы игольчатых электродов. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «BRAINSYS». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и ее визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот от 32 до 1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; спектральный анализ ЭЭГ и статистическую обработку полученных результатов. Запись электрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Способность веществ устранять эпилептический статус оценивали по уменьшению развернутых электрографических проявлений эпилептического статуса, представленных в виде генерализованных комплексов высокоамплитудных острых и медленных волн в электрограммах исследуемых структур мозга (ипси- и контралатеральная кора, дорзальный гиппокамп и гипоталамус), и по моторно-поведенческим показателям. Для каждого животного регистрировали следующие показатели: 1 – количество приступов ВГТКС; 2 – число и длительность эпилептических приступов; 3 – поведенческие реакции.

Вычисления числа и длительности разрядов проводили с помощью программы «BRAINSYS». Статистический анализ проводили с помощью программы «Биостат» с использованием критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп и парного критерия Стьюдента для внутригруппового сравнения. Долевые изменения количественных показателей моторных проявлений и выживаемости животных оценивали с помощью точного критерия Фишера.



**Рисунок 1.** Влияние соединения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг на количество и продолжительность судорожных разрядов ЭПА в электрограммах структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеина тиолактоном (ГМЦ).

Примечание. Здесь и на рисунке 2: а.е./мин. – абсолютных единиц в среднем за минуту, с./мин. – секунд в среднем за минуту; ГМЦ – гомоцистеина тиолактон; КИ – кора ипсилатеральная; КК – кора контралатеральная, ГПК – гиппокамп; ГПТ – гипоталамус.

\* Достоверность отличий от фоновых значений (ГМЦ) при  $p < 0,05$  (критерий Стьюдента); \*\* достоверность отличий от фоновых значений (ГМЦ) при  $p < 0,01$  (парный критерий Стьюдента); \*, & – достоверность отличий между предыдущим интервалом при  $p < 0,05$  (парный критерий Стьюдента).

**Figure 1.** The effect of GIZH-298 at 60 mg / kg on the number and duration of epileptic discharges in brain structures of rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ).

Note. Here and in Figure 2: a.e./min – absolute units (average) per minute, s / min – seconds (average) per minute; ГМЦ – homocysteine thiolactone; КИ – ipsilateral cortex; КК – contralateral cortex, ГПК – hippocampus; ГПТ – the hypothalamus.

\* Significantly different from the background values (ГМЦ) at  $p < 0.05$  (Student's test); \*\* Significantly different from the baseline values (ГМЦ) at  $p < 0.01$  (paired Student test); \*, & – Significantly different from the previous interval for  $p < 0.05$  (paired Student test).

## Результаты и обсуждение

При регистрации ЭЭГ после введения нейротоксина ГМЦ у 100% крыс наблюдалось усиление пароксизмальной активности в электрограммах коры, гиппокампа и гипоталамуса, которая постепенно нарастала вплоть до появления высокоамплитудных продолжительных (от 10 до 15 сек.) повторяющихся разрядов, которые сопровождалась вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами (ВГТКС) (табл. 1, рис. 3, 4). Среди моторно-поведенческих реакций наблюдались отдельные фокальные подергивания у 100% крыс, сложные моторные комплексные движения – у 75% крыс, барабанный бой – у 50% крыс (табл. 2). По окончании приступов у 50% животных наблю-

далось боковое положение, заканчивающееся гибелью животных (табл. 2).

ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг полностью устранял электроэнцефалографические и поведенческие моторные проявления ЭС (табл. 1). Полное исчезновение вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС) наблюдалось через 50 мин. после введения и коррелировало с восстановлением биоэлектрической активности в электрограммах коры, гиппокампа и гипоталамуса (рис. 3). ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг полностью устранял моторные комплексные движения, барабанный бой, оставляя фокальные моторные проявления лишь у 25% (в контроле – 100%), а также защищал от гибели 100% животных (табл. 2).

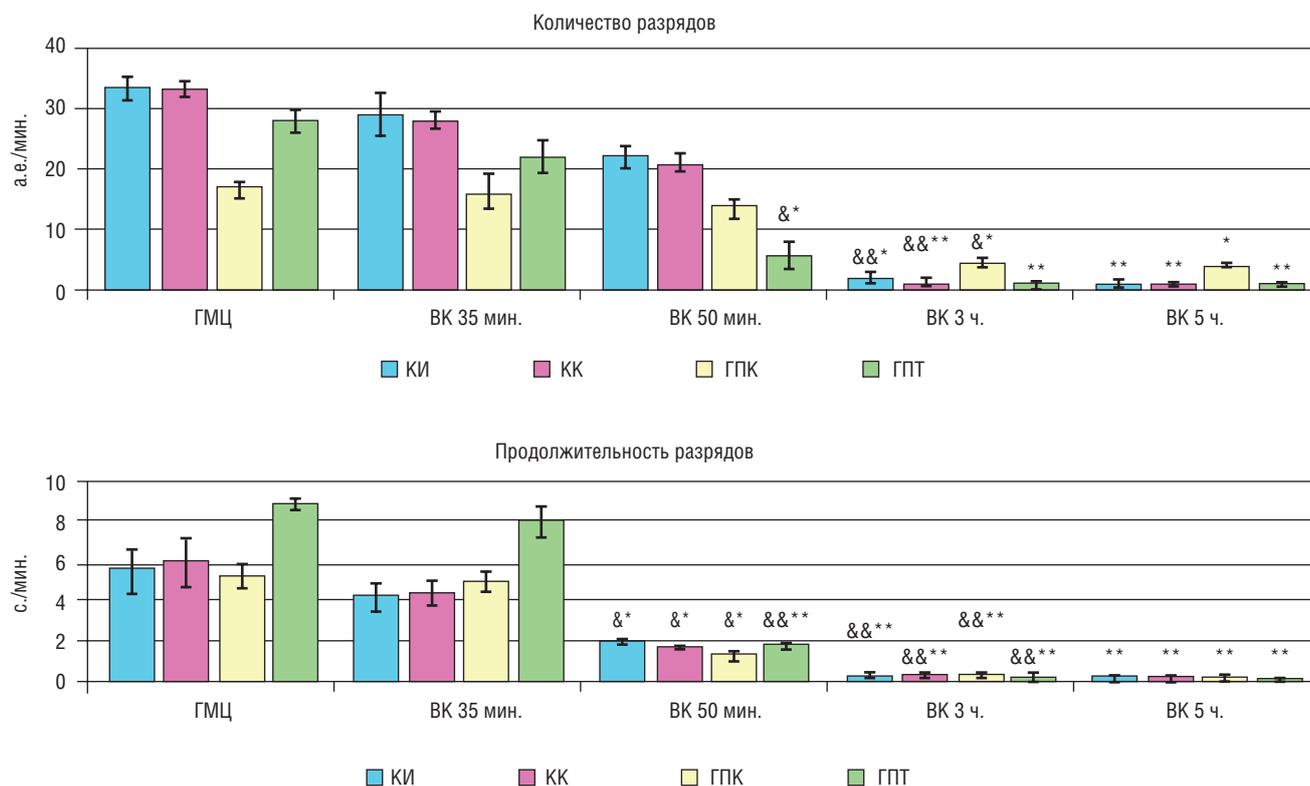
Поведенческие реакции	Процент крыс с моторно-поведенческими реакциями		
	Контроль (ГМЦ)	ГИЖ-298 (60 мг/кг) через 50 мин. после введения	ВК (100 мг/кг) через 5 ч после введения
Фокальные подергивания	100	25#	43#
Комплексные движения	75	0#	28,5#
«Барабанный бой»	50	0#	28,5
Боковое положение	50	0#	14
Гибель	50	0#	14

**Таблица 2.** Влияние ГИЖ-298 (60 мг/кг) и вальпроевой кислоты (ВК) (100 мг/кг) на моторные судорожные проявления и гибель крыс на модели эпилептического статуса.

*Примечание.* Учитывая, что моторно-поведенческие проявления отмечались у 100% крыс в обеих группах, для подсчета процентного соотношения поведенческих реакций суммировали данные обеих контрольных групп.

**Table 2.** Effect of GIZH-298 (60 mg/kg) and BK (100 mg/kg) on the motoric components of seizures and on the death rate in rats with simulated epileptic status.

*Note.* Considering that the motoric-behavioral manifestations were observed in 100% of rats in both groups, the data of both control groups were added to calculate the percentage of behavioral responses.

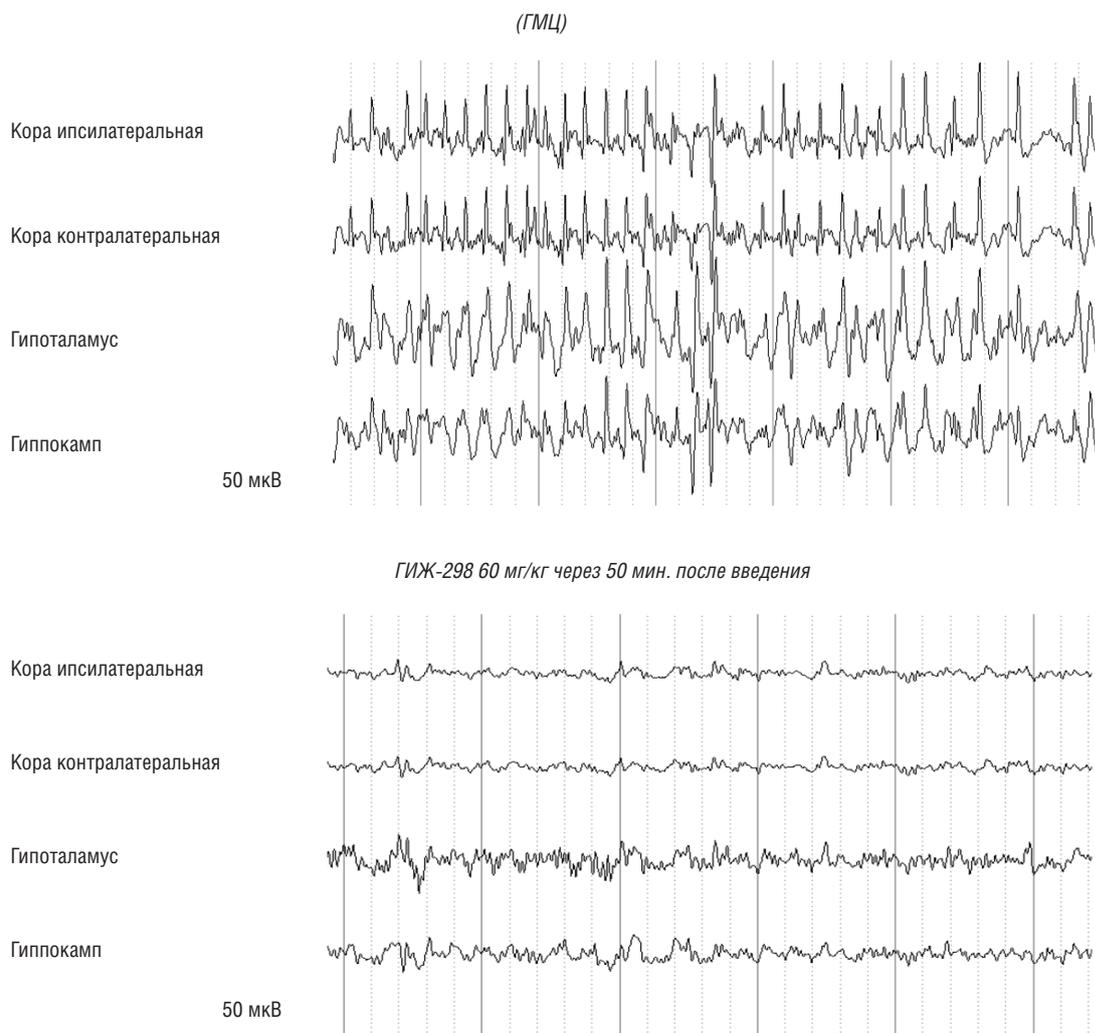


**Рисунок 2.** Влияние вальпроевой кислоты (ВК) в дозе 100 мг/кг на количество и продолжительность судорожных разрядов ЭпА в электрограммах структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеинна тиолактоном (ГМЦ).

**Figure 2.** The effect of valproic acid (BK) at 100 mg / kg on the number and duration of epileptic discharges in brain structures of rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ).

При введении ВК в дозе 100 мг/кг наблюдалось устранение ЭЭГ и поведенческих моторных проявлений (ВГТКС) эпилептического статуса у 71% крыс (табл. 1). Через 5 часов после введения отмечались уменьшение числа животных с фокальными моторными приступа-

ми до 43% (в контроле 100%), устранение сложных моторных комплексных движений и барабанного боя до 28,5% и защита от гибели 86% животных (табл. 2). Подавление моторных проявлений сопровождалось восстановлением биоэлектрической активности



**Рисунок 3.** Электрограммы структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеинна тиолактоном (ГМЦ), до и после введения соединения ГИЖ-298.

**Figure 3.** Electrograms of brain structures in rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ), before and after administration of GIZH-298 (ГИЖ-298).

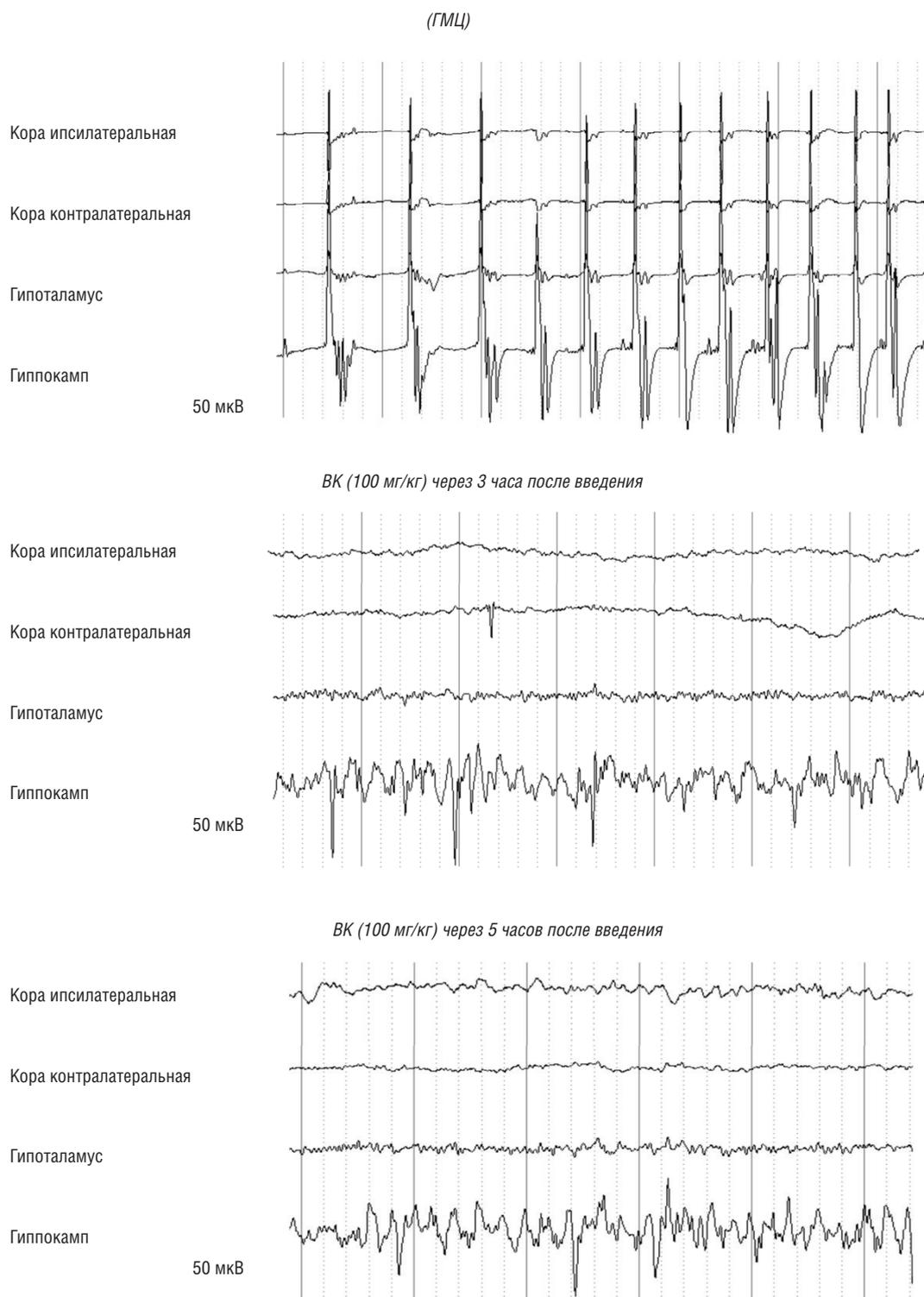
во всех исследуемых структурах мозга в интервале времени от 3 до 5 ч после введения ВК (**рис. 2**).

Таким образом, ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг у 100% животных устраняет электрографические и генерализованные моторные проявления ЭС у крыс с кобальт-индуцированным очагом, вызванные нейротоксином ГМЦ, тогда как при введении ВК в дозе 100 мг/кг полное устранение ЭС наблюдалась только у 71% крыс.

По результатам обработки и статистического анализа данных ЭЭГ изучена динамика изменения судорожной ЭпА, вызванной нейротоксином, после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг. Установлено, что через 35 мин. после введения соединения в стадию развернутого эпилептического статуса происходит значительное уменьшение количества разрядов во всех исследуемых структурах с преобладанием эффекта в контралатеральной коре, где отмечалось снижение разрядов в 4,4 раза (**рис. 1**). В интервале времени от 35

до 45 мин. происходит статистически значимое снижение количества ЭпА во всех исследуемых структурах с наиболее выраженной эффективностью в контралатеральной коре и гипоталамусе, где наблюдалось снижение разрядов в 30 и 27 раз. Через 50 мин. наблюдалось еще большее подавление ЭпА относительно фоновых значений с ГМЦ, что выявлялось по снижению числа разрядов во всех исследуемых структурах с максимальным значением в контралатеральной коре – в 46 раз (**рис. 1**).

Динамика изменения судорожной ЭпА после введения ВК в дозе 100 мг/кг линейно зависела от времени введения препарата. Через 35 мин. после введения ВК в стадию развернутого ЭС эффекта препарата не наблюдалось – отмечалась высокая разрядная активность, сопоставимая с фоновой эпилептической активностью, вызванной нейротоксином. Через 50 мин. после введения ВК со статистической достоверностью снижалась только продолжительность



**Рисунок 4.** Электрограммы структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеина тиолактоном (ГМЦ), до и после введения вальпроевой кислоты (ВК).

**Figure 4.** Electrograms of brain structures in rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ), before and after administration of valproic acid (ВК).

разрядов, что регистрировалось во всех исследуемых структурах (рис. 2). Статистически значимое подавление ЭпА относительно фоновых значений с ГМЦ отмечалось через 3 часа после введения пре-

парата, что выражалось в снижении числа и продолжительности разрядов с максимальным эффектом в гипоталамусе и контралатеральной коре (в 28 раз и 27 раза, соответственно). Через 5 часов после вве-

дения ВК в контралатеральной коре происходит еще большее подавление ЭПА относительно фоновых значений с ГМЦ – снижение числа разрядов в 33 раза (рис. 2). Однако в гиппокампе ВК снижала число разрядов только в 4 раза, тогда как ГИЖ-298 подавлял разрядную активность в данной структуре в 24 раза (рис. 3, 4). Наряду с этим после введения ВК наблюдалось подавление моторных проявлений ЭС (ВГТКС) только у 71% животных (табл. 1, 2).

## Заключение

Таким образом, соединение ГИЖ-298 полностью устраняет индуцированный гомоцистеина тиолакто-

ном развернутый ЭС через 50 мин. после введения, снижая число разрядов во всех исследуемых структурах мозга, с наибольшей эффективностью в контралатеральной коре (в 46 раз), гипоталамусе (в 27 раз) и устраняя генерализованные поведенческие проявления и гибель 100% крыс. ВК наиболее эффективно устраняет эпилептический статус через 5 часов после введения, снижая выраженность пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах, особенно в коре (ипси- и контралатеральной – в 33 раза) и гипоталамусе (в 28 раз), что сопровождается подавлением генерализованных моторных проявлений у 71% крыс и снижением гибели 86% животных.

## Литература:

- Rossetti A. O., Lowenstein D. H. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet neurol.* 2011; 10: 922-930.
- Назаров И. П. Эпилептический статус (этиология, патогенез, алгоритм неотложной помощи на догоспитальном этапе и в условиях многопрофильной больницы). Методические рекомендации. 2005; 2-3.
- Власов П. Н. Внутривенные формы противоэпилептических препаратов в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014; (спецвыпуск 1): 48-53.
- Гладов Б. П., Подгорная О. А., Власов П. Н. Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; (1S): 35-37.
- Карлов В. А., Власов П. Н., Гладов Б. П., Камелькова Е. Г. Случаи нестандартного подхода в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. *Журнал Неврологии и Психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2015; 9: 54-59.
- Brown L. A., Levin G. M. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy.* 1998; 32: 1053-9.
- Treiman D. M., Meyers P. D., Walton N. Y., et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.* *New England Journal of Medicine.* 1998; 339: 792-8.
- Greenblatt D. J., Divoll M. Diazepam versus lorazepam: relationship of drug distribution to duration of clinical action. In: Delgado-Escueta A. V., Wasterlain C. G., Treiman D. M., Porter R. J., eds. *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment.* New York. 1983; 48791.
- Brodie M., Dichter Marc J. A Drug therapy: antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 168-75.
- Partinen M., Kovenen J., Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *British Medical Journal.* 1981; 282: 520-1.
- Stecker M. M., Kramer T. H., Raps E. C., O'Meehan R., Dulaney E., Skaar D. J. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39: 18-26.
- 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.
- Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenergic Ionophoresis and Adrenoreceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109-118.
- Voronina T. A., Stoiko M. I., Nerobkova L. N., Avakian G. N., Kraïneva V. A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol.* 2002; 65 (1): 15-8.
- Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res.* 1990; 5 (2): 165-8.
- Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1992; 12 (3): 199-205.
- Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24 (1): 19-28.
- 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.
- Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. *Электрофизиологические методы исследования в биологии.* Мир. 1964; 551.
- Walton N. Y., Treiman D. M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res.* 1988; 2 (2): 79-86.

## References:

- Rossetti A. O., Lowenstein D. H. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet neurol.* 2011; 10: 922-930.
- Nazarov I. P. Status epilepticus (etiology, pathogenesis, the algorithm of emergency care in the prehospital setting and in a multidisciplinary hospital). *Guidelines [Jepilepticheskij status (jetiologija, patogenez, algoritm neotložnoj pomoshhi na dogospital'nom jetape i v uslovijah mnogoprofil'noj bol'nicy). Metodicheskie rekomendacii. (in Russian)].* 2005; 2-3.
- Vlasov P. N. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2014; (specvypusk 1): 48-53.
- Gladov B. P., Podgornaja O. A., Vlasov P. N. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2016; (1S): 35-37.
- Karlov V. A., Vlasov P. N., Gladov B. P., Kamel'kova E. G. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2015; 9: 54-59.
- Brown L. A., Levin G. M. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy.* 1998; 32: 1053-9.
- Treiman D. M., Meyers P. D., Walton N. Y., et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.* *New England Journal of Medicine.* 1998; 339: 792-8.

8. Greenblatt D. J., Divoll M. Diazepam versus lorazepam: relationship of drug distribution to duration of clinical action. In: Delgado-Escueta A. V., Wasterlain C. G., Treiman D. M., Porter R. J., eds. Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. New York. 1983; 487-91.
9. Brodie M., Dichter Marc J. A. Drug therapy: antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 168-75.
10. Partinen M., Kovenen J., Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *British Medical Journal*. 1981; 282: 520-1.
11. Stecker M. M., Kramer T. H., Raps E. C., O'Meeghan R., Dulaney E., Skaar D. J. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998; 39: 18-26.
12. Avakjan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. Vliyanie karbamazepina na strukturno-funkcional'nye svyazi v razvitiu jepilepticheskoj sistemy. *Jekspiermental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2002; 2: 7-10.
13. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
14. Voronina T. A., Stoiko M. I., Nerobkova L. N., Avakjan G. N., Kraïneva V. A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol*. 2002; 65 (1): 15-8.
15. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res*. 1990; 5 (2): 165-8.
16. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1992; 12 (3): 199-205.
17. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24 (1): 19-28.
18. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Metodicheskie ukazaniya po izucheniju protivosudorozhnoj aktivnosti farmakologicheskikh veshhestv. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. M. 2012; 1 (14): 235-250.
19. Buresh Dzh., Petran' M., Zahar D. Jelektrofiziologicheskie metody issledovanija v biologii. Mir. 1964; 551.
20. Walton N. Y., Treiman D. M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res*. 1988; 2 (2): 79-86.

#### Сведения об авторах:

Гайдуков Игорь Олегович – аспирант ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: gaidukov01@rambler.ru.

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный 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, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. 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, Москва, 125315, Россия. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: Ln\_Nerobkova@mail.ru.

Жмуренко Людмила Александровна – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315.

Мокров Григорий Владимирович – к.х.н., руководитель лаборатории тонкого органического синтеза ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. E-mail: g.mokrov@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +79151879506. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru.

Кутепова Инга Сергеевна – аспирант ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, г. Москва, Россия, 125315. Тел.: +74956012414. E-mail: shatalovo.100@mail.ru

#### About the authors:

Gaydukov Igor' Olegovich – Post-graduate, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: gaidukov01@rambler.ru.

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – PhD, Leading Researcher, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. E-mail: sa\_litvinova@mail.ru.

Voronina Tat'yana Aleksandrovna – MD, professor, head of the Laboratory of Psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. E-mail: Ln\_Nerobkova@mail.ru.

Zhmurenko Ludmila Aleksandrovna – PhD, Senior Research Fellow, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315.

Mokrov Grigory Vladimirovich – PhD, head of the Laboratory of fine organic synthesis, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. E-mail: g.mokrov@gmail.com.

Avakyan Georgi Gagikovich – PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: 79151879506. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru.

Kutepova Inga Sergeevna – Post-graduate, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +74956012414. E-mail: shatalovo.100@mail.ru.