

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №1

www.epilepsia.su

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; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Влияние лакосамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией

Литвинова С. А., Авакян Г. Г., Неробкова Л. Н.,
Воронина Т. А., Гладышева Н. А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова» (ул. Балтийская, д. 8, Москва 125315, Россия)

Для контактов: Литвинова Светлана Александровна, e-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Резюме

Цель исследования – изучение влияния лакосамида на эпилептиформную активность (ЭПА) и динамику структурно-функциональных связей с развитием эпилептической системы в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией. **Материалы и методы.** Моделирование хронической фокальной эпилепсии проведено с помощью аппликации кобальта на сенсомоторную зону коры крыс. Проведен анализ влияния лакосамида (20 мг/кг) на ЭПА и спектрально-когерентный анализ на двух стадиях развития ЭС в структурах мозга. **Результаты.** Лакосамид в первые 30 мин. после введения кратковременно усиливает ЭПА в гиппокампе и ипсилатеральной коре, а также корково-гиппокампаальные (на 1-й стадии) и корково-гипоталамические связи (на 2-й стадии). Снижение ЭПА наблюдается через 2 ч после введения препарата на 1-й и 2-й стадиях развития ЭС, с наибольшим влиянием в контрлатеральной коре и гиппокампе. Для всех диапазонов частот наблюдается снижение уровня межцентральных связей, с наибольшей выраженностью для корково-гиппокампаальных. **Заключение.** Влияние лакосамида на ЭПА мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом характеризуется снижением ЭПА через 2 ч после введения преимущественно в коре и гиппокампе, что сопровождается снижением уровня корково-гиппокампаальных связей. В настоящей работе впервые на хронической модели эпилепсии на основе когерентного анализа выявлены особенности эффектов лакосамида на разных стадиях формирования ЭС, что может быть использовано для оптимизации лечения эпилепсии.

Ключевые слова

Лакосамид, эпилепсия, эпилептическая система, ЭЭГ, пароксизмальная активность, кобальт-индуцированная эпилепсия, крысы, спектрально-когерентный анализ.

Статья поступила: 29.11.2018 г.; в доработанном виде: 20.02.2019 г.; принята к печати: 15.03.2019 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Литвинова С. А., Авакян Г. Г., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Гладышева Н. А. Влияние лакосамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 37-45. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.37-45.

Effect of lacosamide on epileptiform activity and structure-function relations in the brain of rats with chronic focal epilepsy

Litvinova S. A., Avakyan G. G., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Gladysheva N. A.

Zakusov Institute of Pharmacology (8 Baltijskaja Str., Moscow 125315, Russia)

Corresponding author: Svetlana A. Litvinova, e-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Summary

The aim was to study the effect of lacosamide on epileptiform activity (EpA) and structure-function relations in the brain in the course of development of the epileptic system in rats with cobalt-induced chronic epilepsy. *Materials and methods.* To model chronic focal epilepsy, we used topical applications of cobalt on the sensorimotor zone of the rat cortex. The effect of lacosamide (20 mg/kg) on the cobalt-induced epileptiform activity was analyzed in parallel with the monitoring of spectral-coherent changes in the brain during the development of the epileptic system (ES). *Results.* In the first 30 minutes after the administration, lacosamide briefly enhanced the EpA in the hippocampus and ipsilateral cortex, and also strengthened the cortical-hippocampal (at stage 1) and cortical-hypothalamic connections (at stage 2). Two hours after the drug administration, a decrease in EpA was observed at stages 1 and 2 of the ES development, especially in the contralateral cortex and hippocampus. At all frequency ranges, the level of the inter-center connections decreased (most pronounced in the cortical-hippocampal links). *Conclusion.* The effect of lacosamide on EpA in the rat brain with cobalt-induced epileptogenic focus is characterized by a decrease in EpA, two hours after the drug administration. This effect is most expressed in the cortex and hippocampus, and is accompanied by a decrease in the level of the cortical-hippocampal connections.

Key words

Lacosamid, epilepsy, epileptic system, EEG, paroxysmal activity, cobalt-induced epilepsy, rats, spectral-coherent analysis

Received: 29.11.2018; **in the revised form:** 20.02.2019; **accepted:** 15.03.2019.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC "Epilepsy and Paroxysmal Conditions" (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Litvinova S. A., Avakyan G. G., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Gladysheva N. A. Effect of lacosamide on epileptiform activity and structure-function relations in the brain of rats with chronic focal epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2019; 11 (1): 37-45 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.37-45.

Введение / Introduction

В настоящее время эпилепсия рассматривается как заболевание, связанное с изменением нейрональных сетей, и каждый тип судорог по-разному характеризуется четкой картиной взаимосвязей корковых и подкорковых образований [1-3]. В классификации судорожных приступов важно, помимо локализации начала (запуска) судорог, выявить вовлеченность коры и подкорковых структур и скорость распространения судорожной активности [4-6]. Интерес к анализу нейронных сетей при эпилепсии усилился благодаря использованию методов записи ЭЭГ с высоким разрешением и аналитических методик, которые открыли возможность изучения динамических состояний мозга и влияния на них противосудорожных препаратов (ПЭП). Лакосамид в Российской Федерации был одобрен в качестве дополнительной терапии рефрактерных парциальных

эпилепсий и включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП). Механизм действия лакосамида значительно отличается от других ПЭП и связан с избирательным усилением медленной инактивации нейронных потенциал-зависимых натриевых каналов. Препарат избирательно усиливает медленную инактивацию натриевых каналов, не затрагивая быструю инактивацию, и влияет на нейропластичность, взаимодействуя с белком CRMP-2, который участвует в регуляции дифференцировки нейронов и роста аксонов [7-9]. Таким образом, лакосамид замедляет или снижает формирование эпилептической системы (очага), стабилизируя гипервозбудимые оболочки нейронов, генерирующих повторную пароксизмальную активность [10-12]. Общий антиконвульсантный профиль лакосамида уникален. В экспериментах на различных моделях эпилепсии

было показано, что лакосамид эффективен на модели максимального электрошока (МЕШ) у грызунов, на модели психомоторных приступов у мышей, вызванных звуком, ингибирует судороги, индуцированные введением NMDA. Лакосамид обладает мощными противосудорожными свойствами на пилокарпиновой модели височной эпилепсии [13,14]. На модели лобно-височной эпилепсии препарат модулирует интериктальную спайк-волновую и высокочастотную активность, но неактивен против клонических приступов, вызванных пентилентетразолом, биксукулином и пикротоксином, а также на генетических моделях абсансной эпилепсии [15], что свидетельствует об избирательном воздействии препарата на различные структуры эпилептической системы.

В настоящей работе впервые на хронической модели эпилепсии на основе когерентного анализа выявлены особенности эффектов лакосамида на разных стадиях формирования ЭС, что может быть использовано для оптимизации лечения эпилепсии.

Цель – изучение влияния лакосамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей с развитием эпилептической системы в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией.

Материалы и методы / Materials and Methods

Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные были получены из питомника «Столбовая». Содержание животных осуществлялось в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. N 51. Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» (протокол №1 от 18 февраля 2019 г.).

Методика создания хронического эпилептогенного очага с помощью аппликации металлического кобальта широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [16-18] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [19]. Кобальт наносили на поверхность двигательной области коры лево-

го полушария мозга крыс, предварительно помещая его в стеклянную канюлю (не более 1 мм). Через трепанационное отверстие (от брегмы вперед на 1 мм и в сторону от сагиттального шва на 1 мм) канюлю опускали на поверхность зоны сенсомоторной коры. Electrodes вживлялись по координатам согласно атласу Дж. Буреша [20] в такие структуры мозга как ипсилатеральная кора (ИК) (моторная зона коры на стороне аппликации кобальта), контрлатеральная кора (КК), ипсилатеральный гиппокамп (ГПТ) (поле СА3) и ипсилатеральный гипоталамус (ГПТ). Динамику эпилептиформной активности (ЭПА) у крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом изучали на протяжении 5-6 суток после аппликации кобальта. Изучение эффектов лакосамида (таблетки) в дозе 20 мг/кг на ЭПА проводили на 1-й стадии развития эпилептической системы (ЭС), через 48 ч и на 2-й стадии развития ЭС, через 5-6 дней после аппликации кобальта. Для каждого животного (фон и через 30, 60, 120 мин. после введения лакосамида) вычислялись следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга: число пароксизмальных разрядов за 1 мин.; средняя длительность одного разряда за 1 мин. Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли на 21-канальном аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия). ЭЭГ-запись у животных проводилась в условиях свободного передвижения. Спектрально-когерентный анализ ЭЭГ и анализ эпилептиформной активности осуществлялись с помощью программы «BRAINSYS».

В эксперименте использовали аутбредных половозрелых белых крыс – самцов массой 220-250 г. Животные были разделены на две группы: у 1-й группы крыс (n=6) регистрировали влияние лакосамида на биоэлектрическую активность через 48 ч после аппликации кобальта; у 2-й группы (n=6) – на 6-й день. Лакосамид в дозе 20 мг/кг внутривенно вводили всем крысам после предварительной фоновой записи.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрического критерия для связанных выборок парного критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm SEM$).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Через 48 ч после операции отмечалось появление эпилептиформных разрядов в таких структурах, как ипси- и контрлатеральная кора, гиппокамп, гипоталамус. Анализ времени возникновения разрядов в структурах мозга крыс выявил появление доминантного эпилептогенного очага в электрокардиограммах на стороне аппликации кобальта (табл. 1). На ЭЭГ пароксизмальные разряды были представлены в виде высокоамплитудных острых пиков и отдельных спай-

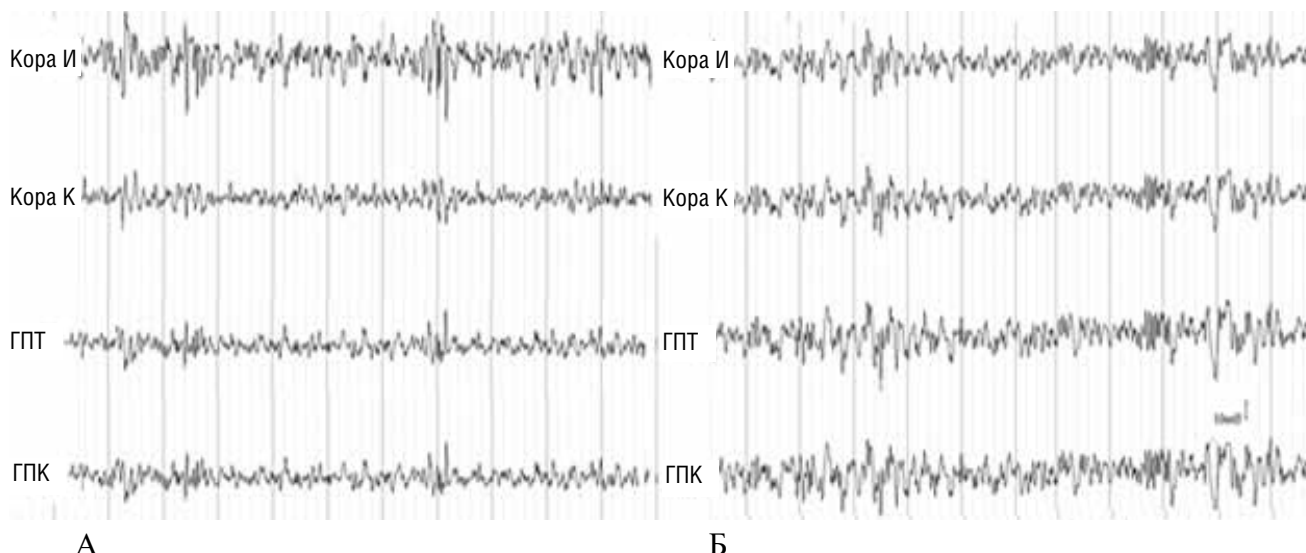


Рисунок 1. Электрограммы крысы 3, зарегистрированные в первой (А) и второй (Б) стадии развития эпилептической системы.

Примечание. Кора И – кора ипсилатеральная; кора К – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп.

Figure 1. Electrograms of rat 3 recorded at the first (A) and second (Б) stages of the epileptic system development.

Note. Кора И – ipsilateral cortex; кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus.

ков (рис. 1). Через 5-6 дней (на 2-й стадии развития ЭС) было выявлено усиление интенсивности эпилептиформной активности в исследуемых структурах по показателям числа и средней длительности разрядов за минуту. Наибольшее количество разрядов регистрировалось во вторичном зеркальном очаге (кора

контралатеральная), что может свидетельствовать о смене ведущей структуры с развитием ЭС.

Анализ влияния лакосамида у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом показал незначительное усиление ЭпА на 1-й стадии развития ЭС в гиппокампе через 30 мин. после введения, что на-

Таблица 1. Влияние лакосамида на число и длительность эпиразрядов, вызванных аппликацией кобальта, в условиях 1-й стадии развития эпилептической системы.

Table 1. The effect of lacosamide on the number and duration of epi-discharges at the 1st stage of the epileptic system development caused by the application of cobalt.

Структура мозга / Brain structure	Число разрядов в минуту на 1-й стадии / Discharges per min at the 1 st stage			
	ФОН / Baseline	Лакосамид через 30 мин. / Lacosamide in 30 min	Лакосамид через 1 ч / Lacosamide in 1h	Лакосамид через 2 ч / Lacosamide in 2h
Кора И	19,12±4,60	18,89±2,24	16,36±5,57	15,00±6,26
Кора К	18,71±8,50	18,59±5,08	19,99±6,82	14,66±7,28
ГПТ	16,35±6,34	18,53±3,87	15,06±3,60	12,57±5,27
ГПК	17,83±7,77	21,48±3,64	17,77±5,11	12,79±6,84
<i>Средняя продолжительность разрядов в минуту на 1-й стадии./ Average duration of discharges per min at the 1st stage</i>				
Кора И	0,17±0,03	0,18±0,05	0,17±0,04	0,16±0,05
Кора К	0,16±0,01	0,16±0,03	0,15±0,03	0,14±0,02 [#]
ГПТ	0,14±0,02	0,15±0,03	0,14±0,02	0,12±0,03
ГПК	0,13±0,02	0,13±0,02	0,13±0,01	0,11±0,01*

Примечание. Кора И – кора ипсилатеральная; Кора К – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп; [#] тенденция к статистической достоверности относительно фона при P≤0,1 (Крускала_Уоллиса); * достоверность значений относительно фона при P≤0,05 (Крускала_Уоллиса).

Note. Кора И – ipsilateral cortex; Кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus; [#] a trend toward the significant difference as compared to the baseline at P≤0.1 (Kruskal-Wallis); * the difference is significant as compared to the baseline at P≤0,05 (Kruskal-Wallis).

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; эл. почта: info@irbis-1.ru.

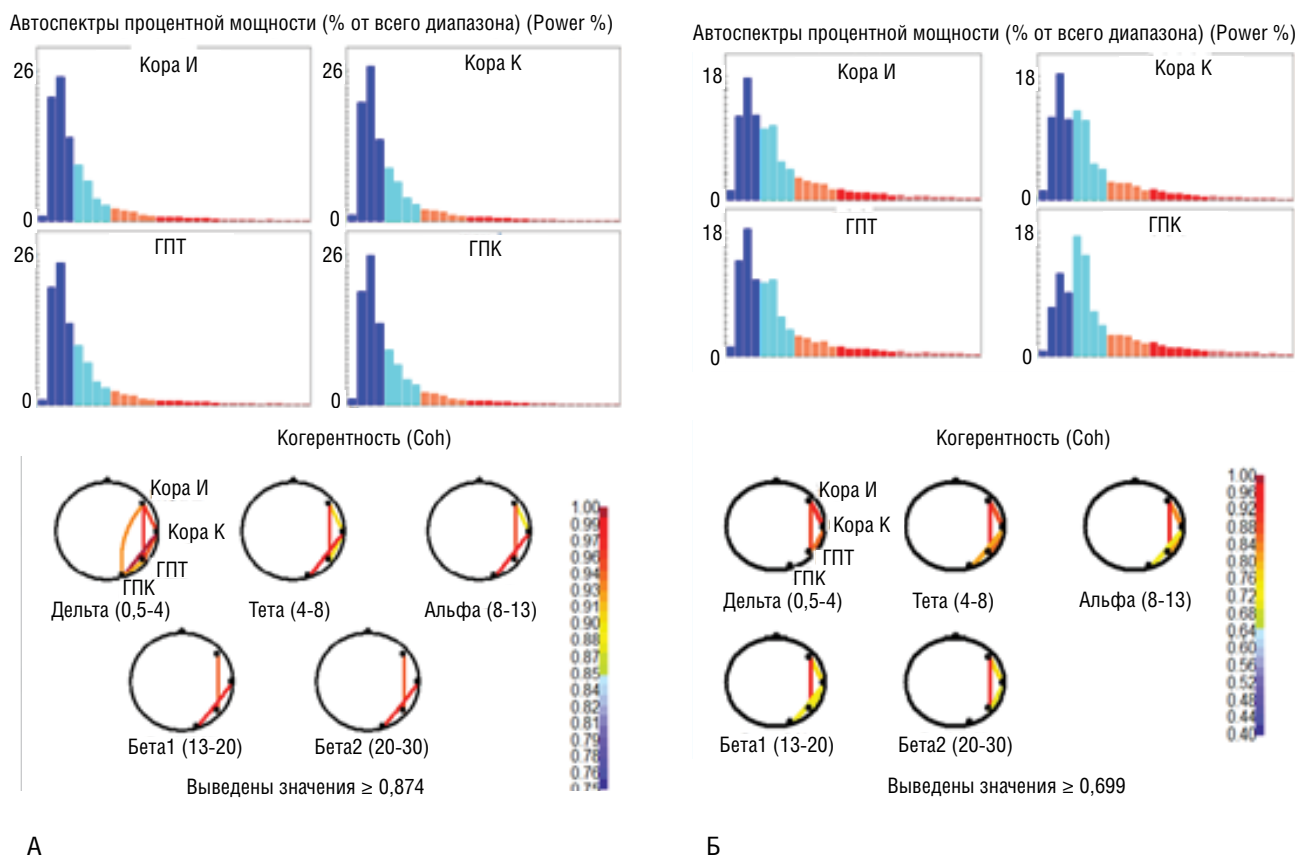


Рисунок 2. Спектрограммы мощности и уровень межцентральных связей (когерентность) биоэлектрической активности мозга крысы до и после введения лакосамида на 1-й стадии развития эпилептической системы.

Примечание. А – фон; Б – через 2 ч после введения лакосамида. Кора И – ипсилатеральная кора; кора К – контрлатеральная кора; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Оси абсцисс: темно синие столбики – δ -волны, голубые столбики – низкочастотные θ -волны, оранжевые столбики – α -волны, красные столбики – низкочастотные β -волны, коралловые столбики – высокочастотные β -волны. Оси ординат – активность спектра волн, %.

Figure 2. Power spectrograms and the level of inter-center connections (coherence) of the rat brain bioelectric activity before and after the administration of lacosamide at the 1st stage of the epileptic system development.

Note. A – baseline; B – 2 hours after administration of lacosamide. Кора И – ipsilateral cortex; кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus. The x-axis: dark blue bars – δ -waves, blue bars – low-frequency θ -waves, orange bars – α -waves, red bars – low-frequency β -waves, coral bars – high-frequency β -waves. The ordinate axis is the activity of the wave spectrum, %.

блюдалось по умеренному увеличению количества разрядов в данной структуре. С развитием эффекта препарата, через 2 ч после введения, наблюдалось снижение показателей ЭПА ниже фоновых в гиппокампе – числа и средней длительности разрядов ($p \leq 0,05$) и в контрлатеральной коре по показателю средней длительности разрядов ($p \leq 0,1$) (табл. 1). Спектральный анализ биоэлектрической активности мозга крыс, проведенный на 1-й стадии ЭС до и после введения (через 2 ч) лакосамида выявил значительное снижение мощности спектра в диапазоне дельта-активности, особенно выраженное в гиппокампе (26% до введения и 12% после введения препарата) (рис. 2).

Анализ межцентральных связей методом когерентности (КОГ) показал, что до лечения отмечался

высокий уровень связей в диапазоне дельта-частот для корково-корковых, корково-гиппокампальных и корково-гипоталамических связей, а в диапазонах тета-, альфа- и бета-частот – для корково-гипоталамических связей (для ипсилатеральной коры) и корково-гиппокампальных связей (для контрлатеральной коры). Через 2 ч после введения лакосамида отмечалось снижение уровня связей для всех диапазонов частот с коэффициентом когерентности 0,699 (фон – 0,874), наиболее выраженное для корково-гиппокампальных связей (рис. 2).

На 2-й стадии развития ЭС, аналогично с 1-й стадией, лакосамид способствует усилению эпилептиформной активности через 30 мин. после его введения, что выражалось в увеличении (на уровне тенденции) чис-

Таблица 2. Влияние лакосамида на число и длительность эпилептических разрядов, вызванных аппликацией кобальта в условиях 2-й стадии развития эпилептической системы.

Table 2. The effect of lacosamide on the number and duration of epi-discharges at the 2nd stage of the epileptic system development caused by the application of cobalt.

Структура мозга / Brain structure	Число разрядов в минуту на 1-й стадии / Discharges per min at the 2nd stage			
	ФОН / Baseline	Лакосамид через 30 мин. / Lacosamide in 30 min	Лакосамид через 1 ч / Lacosamide in 1h	Лакосамид через 2 ч / Lacosamide in 2h
Кора И	16,84±3,75	23,25±1,54#	17,45±6,27	18,86±7,57
Кора К	18,41±4,98	23,08±4,45	17,79±4,12	13,82±5,43#
ГПТ	16,43±4,03	19,47±8,42	16,49±6,21	13,42±6,50
ГПК	16,88±6,29	20,15±3,78	14,92±7,20	9,86±3,29#
	Средняя продолжительность разрядов в минуту на 2 стадии / Average duration of discharges per min at the 2nd stage			
Кора И	0,13±0,03	0,12±0,00	0,11±0,03	0,12±0,03
Кора К	0,14±0,04	0,13±0,05	0,13±0,05	0,12±0,04
ГПТ	0,12±0,04	0,16±0,08	0,13±0,04	0,11±0,03
ГПК	0,11±0,03	0,14±0,01	0,11±0,02	0,09±0,02

Примечание. Кора И – кора ипсилатеральная; Кора К – кора контрлатеральная; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп; # тенденция к статистической достоверности относительно фона при $P \leq 0,1$ (Крускала-Уоллиса).

Note. Кора И – ipsilateral cortex; Кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus; # a trend toward the significant difference as compared to the baseline at $P \leq 0.1$ (Kruskal-Wallis).

ла разрядов в ипсилатеральной коре (табл. 2). Анализ КОГ показал, что на 2-й стадии развития ЭС меняется характер межцентральных связей относительно 1-й стадии. Отмечается высокий уровень связей в диапазоне дельта-частот для корково-гипоталамических связей, а в диапазонах, тета-, альфа-частот – для корково-корковых, корково-гипоталамических связей (для ипсилатеральной коры) и корково-гиппокампальных, корково-гипоталамических связей (для контрлатеральной коры). На фоне приема лакосамида через 30 мин. отмечалось увеличение уровня связей для всех диапазонов частот (0,896 до 0,928 после), наиболее выраженное для корково-гипоталамических связей в диапазоне тета- и альфа-частот. Однако через 2 ч после введения лакосамида отмечалось снижение коэффициента когерентности для всех диапазонов частот до 0,850 (фон – 0,896) с наибольшей выраженностью для корково-гиппокампальных связей. Снижение коэффициента когерентности сопровождается ослаблением (на уровне тенденции) ЭПА относительно фоновых значений, наблюдаемым через 2 ч после введения лакосамида в контрлатеральной коре и гиппокампе (табл. 2). Спектральный анализ биоэлектрической активности мозга крыс, проведенный на 2-й стадии развития ЭС до и после введения лакосамида, не выявил значительного изменения мощности спектра диапазонов частот (рис. 3).

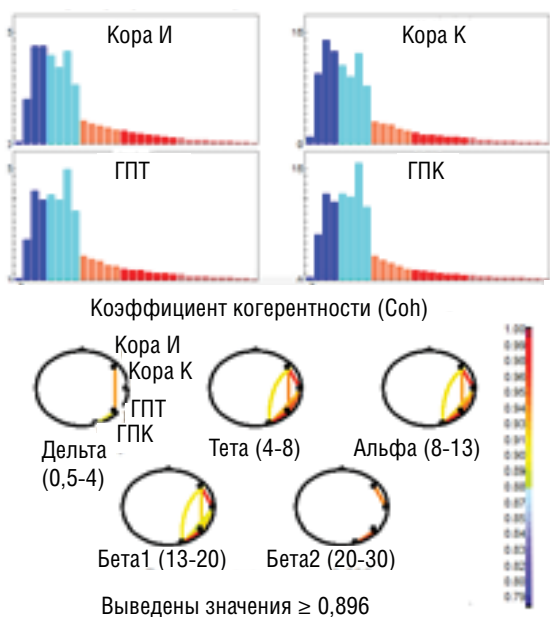
Заключение / Conclusion

Развитие ЭС сопровождается определенной динамикой пространственной синхронизации электриче-

ской активности эпилептогенных очагов, расположенных в различных структурах головного мозга, свидетельствующей об их взаимодействии. Проведенные исследования показали, что лакосамид в первые 30 мин. после введения животным с кобальт-индуцированным очагом кратковременно усиливал ЭПА на 1-й стадии развития ЭС в гиппокампе и на 2-й стадии – в ипсилатеральной коре, что выразилось в увеличении числа разрядов в этих структурах и усилении корково-гиппокампальных связей (на 1-й стадии) и корково-гипоталамических связей (на 2-й стадии). Снижение ЭПА относительно фоновых значений наблюдается через 2 ч после введения препарата как на 1-й стадии развития ЭС, в виде уменьшения продолжительности разрядов в гиппокампе, так и на 2-й стадии, по показателю – число разрядов в контрлатеральной коре и гиппокампе. Спектральный анализ биоэлектрической активности мозга крыс до и после введения лакосамида выявил значительное снижение мощности спектра в диапазоне дельта-активности и увеличение мощности спектра в диапазоне тета-частот на 1-й стадии развития ЭС. Анализ межцентральных связей методом когерентности показал, что через 2 ч после введения препарата отмечается снижение уровня связей как на 1-й, так и на 2-й стадии развития ЭС для всех диапазонов частот, с наибольшей выраженностью для корково-гиппокампальных связей.

Таким образом, влияние лакосамида на ЭПА мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом характеризуется снижением ЭПА в коре и гип-

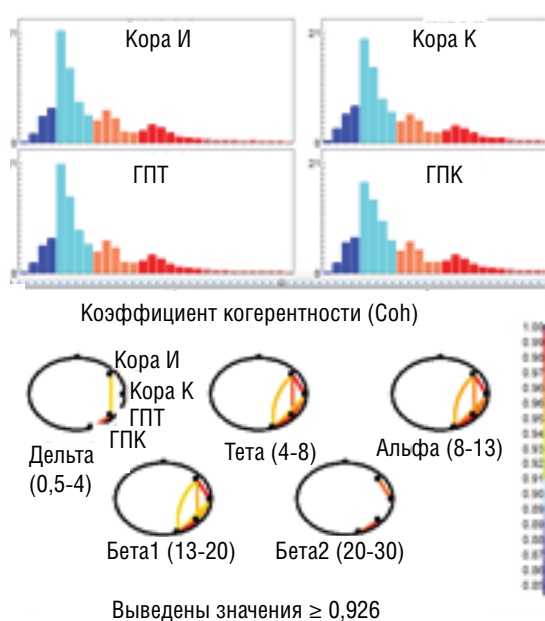
Спектры процентной мощности (% от всего диапазона)



крыса 4, 2 стадия до введения вимпат

A

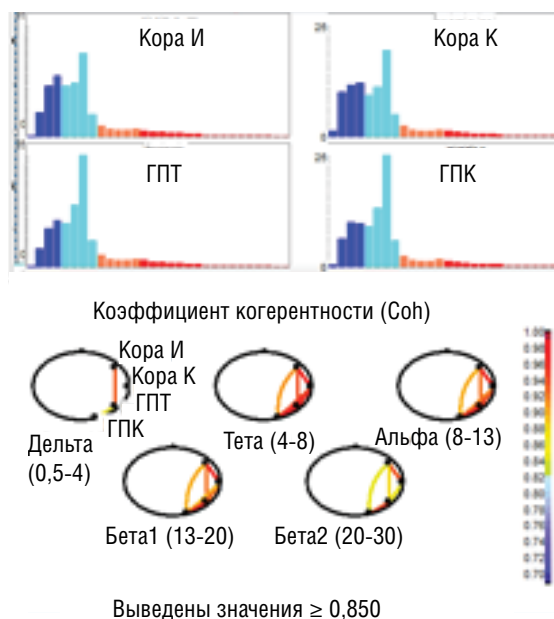
Спектры процентной мощности (% от всего диапазона)



крыса 4, 2 стадия, через 10 минут после вимпат

B

Спектры процентной мощности (% от всего диапазона)



крыса 4, 2 стадия, 2 часа после вимпат

B

покампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей. Эффект лакосамида наступает через 2 ч при его однократном введении. В настоящей работе впервые на хронической модели эпилеп-

Рисунок 3. Спектрограммы мощности и уровень межцентральных связей (когерентность) биоэлектрической активности мозга крысы до и после введения лакосамида на 2-й стадии развития эпилептической системы.

Примечание. А – фон; Б – через 30 мин. после введения лакосамида, В – через 2 ч после введения лакосамида. Кора И – ипсилатеральная кора; кора К – контрлатеральная кора; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Оси абсцисс: темно-синие столбики – δ -волны, голубые столбики – низкочастотные θ -волны, оранжевые столбики – α -волны, красные столбики – низкочастотные β -волны, коралловые столбики – высокочастотные β -волны. Оси ординат – активность спектра волн, %.

Figure 3. Power spectrograms and the level of inter-center connections (coherence) of the rat brain bioelectric activity before and after the administration of lacosamide at the 2nd stage of the epileptic system development.

Note. A – baseline; B – 2 hours after administration of lacosamide. Кора И – ipsilateral cortex; Кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus. The x-axis: dark blue bars – δ -waves, blue bars – low-frequency θ -waves, orange bars – α -waves, red bars – low-frequency β -waves, coral bars – high-frequency β -waves. The ordinate axis is the activity of the wave spectrum, %.

сии на основе когерентного анализа выявлены особенности эффектов лакосамида на разных стадиях формирования ЭС, что может быть использовано для оптимизации лечения эпилепсии.

Литература:

1. Карлов В. А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 76-85. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085>.
2. Halász P. The concept of epileptic networks. Part 1. *Ideggyogy Sz.* 2010; 63 (9-10): 293-303.
3. Lüttjohann A., van Luijckelaar G. Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front Physiol.* 2015; 6: 16.
4. Hermann Stefan and Fernando H. Lopes da Silva. *Epileptic Neuronal Networks: Methods of Identification and Clinical Relevance. Front Neurol.* 2013; 4: 8.
5. Blumenfeld H. What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 813: 63-70.
6. Spencer S. S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia.* 2002; 43: 219-227.
7. Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G. D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2007; 48 (7): 1308-17.
8. Stöhr T., Kupferberg H. J., Stables J. P., Choi D., Harris R. H., Kohn H., Walton N., White H. S. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy research.* 2007; 74 (2-3): 147-54.
9. Duncan G. E., Kohn H. The novel antiepileptic drug lacosamide blocks behavioral and brain metabolic manifestations of seizure activity in the 6 Hz psychomotor seizure model. *Epilepsy Research.* 2005; 67 (1-2): 81-7.
10. Curia G., Biagini G., Perucca E. et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs.* 2009; 23 (7): 555-568.
11. Errington A. C., Stöhr T., Heers C. et al. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol.* 2008; 73: 1: 157-169.
12. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2009.
13. Stöhr T., Kupferberg H. J., Stables J. P., Choi D., Harris R. H., Kohn H., Walton N., White H. S. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 74 (2-3): 147-54.
14. Rogawski M. A., Tofighty A., White H. S., Matagne A., Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015; 110: 189-205.
15. Behr C., Lévesque M., Ragsdale D., Avoli M. Lacosamide modulates interictal spiking and high-frequency oscillations in a model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 8-16.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. М. 1964; 551.

References:

1. Karlov V. A. The concept of the "Epileptic System" is credited to Russian Medical Science. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2017; 9 (4): 76-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085>.
2. Halász P. The concept of epileptic networks. Part 1. *Ideggyogy Sz.* 2010; 63 (9-10): 293-303.
3. Lüttjohann A., van Luijckelaar G. Dynamics of networks during absence seizure's on-and offset in rodents and man. *Front Physiol.* 2015; 6: 16.
4. Hermann Stefan and Fernando H. Lopes da Silva. *Epileptic Neuronal Networks: Methods of Identification and Clinical Relevance. Front Neurol.* 2013; 4: 8.
5. Blumenfeld N. What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 813: 63-70.
6. Spencer S. S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia.* 2002; 43: 219-227.
7. Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G. D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2007; 48 (7): 1308-17.
8. Stöhr T., Kupferberg H. J., Stables J. P., Choi D., Harris R. H., Kohn H., Walton N., White H. S. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy research.* 2007; 74 (2-3): 147-54.
9. Duncan G. E., Kohn H. The novel antiepileptic drug lacosamide blocks behavioral and brain metabolic manifestations of seizure activity in the 6 Hz psychomotor seizure model. *Epilepsy Research.* 2005; 67 (1-2): 81-7.
10. Curia G., Biagini G., Perucca E. et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs.* 2009; 23 (7): 555-568.
11. Errington A. C., Stöhr T., Heers C. et al. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol.* 2008; 73: 1: 157-169.
12. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2009.
13. Stöhr T., Kupferberg H. J., Stables J. P., Choi D., Harris R. H., Kohn H., Walton N., White H. S. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 74 (2-3): 147-54.
14. Rogawski M. A., Tofighty A., White H. S., Matagne A., Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015; 110: 189-205.
15. Behr C., Lévesque M., Ragsdale D., Avoli M. Lacosamide modulates interictal spiking and high-frequency oscillations in a model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 8-16.
16. Avakyan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. Vliyaniye karbamazepina na strukturno funktsional'nye svyazi v razvitiiepilepticheskoy sistemy. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2002; 2: 7-10. (In Russ).
17. 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.
18. 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. (In Russ).
19. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Guidelines for the study of anticonvulsant activity of pharmacological substances. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs.* Moscow. 2012; 1 (14): 235-250. (In Russ).
20. Buresh Dzh., Petran M., Zaxar D. Electrophysiological research methods in biology. Moscow. 1964; 551.

Сведения об авторах:

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Тел. +7(495) 6012414. E-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0978-1398>. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +74956012414. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0314-1258>. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Воронина Татьяна Александровна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7(495)6012414. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Гладышева Наталья Андреевна – лаборант-исследователь лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7(495)6012414.

About the authors:

Svetlana A. Litvinova – PhD, Leading Researcher, Zakusov Institute of Pharmacology of the RAS. E-mail: sa_litvinova@mail.ru

Georgiy G. Avakyan – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0978-1398>.

Lyubov' N. Nerobkova – Ph.D., Senior Research Fellow, Zakusov Institute of Pharmacology of the RAS. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0314-1258>.

Tatyana A. Voronina – MD, Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology of the RAS. Tel.: +7(495)6012414. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Natalia A. Gladysheva – Lab Technician – Researcher. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAS.