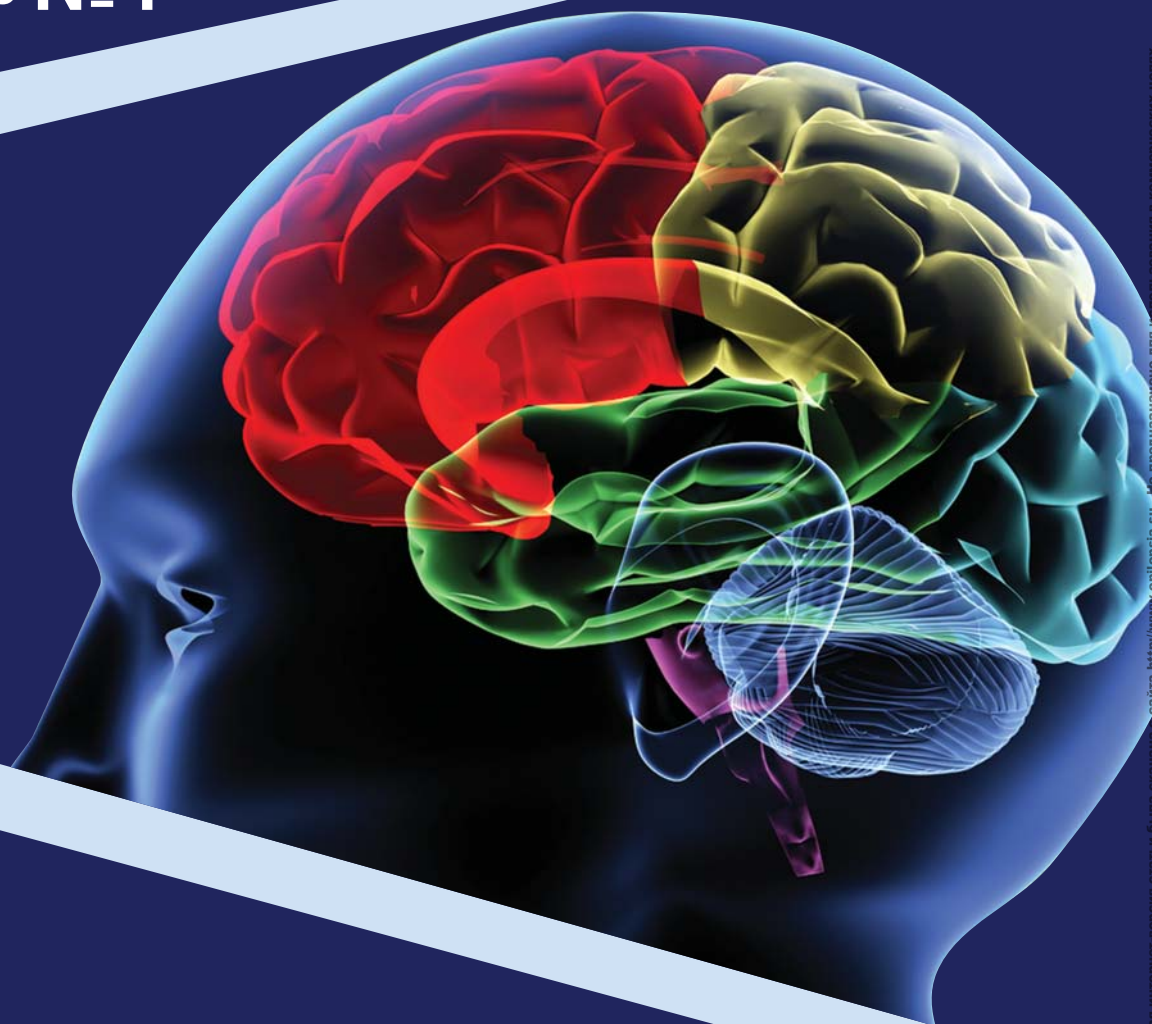


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ПОИСК ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

*Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н.,
Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Авакян Г.Г.*

ФГБУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН», Москва

Перспективными мишенями при поиске противосудорожных препаратов (ПЭП) нового поколения являются: потенциал-управляемые и лиганд-управляемые ионные каналы, G-протеинсвязанные рецепторы, плазматические, мембранные транспортеры нейромедиаторов. Поиски новых ПЭП ведутся среди веществ, оказывающих влияние на АМПА и каинатные подтипы глутаматных рецепторов, синаптический везикулярный гликопротеин SV2A, пуриновые P2X рецепторы, $\alpha 3$, $\beta 2$ -подтипы никотиновых рецепторов, системы нейротрофических факторов, альфа-2-дельта аксиллярные субъединицы пресинаптических вольтажзависимых кальциевых каналов, K(V)7.27.5/KCNQ25KCNQ вольтажзависимые калиевые каналы, вольтажзависимые Na-каналы путем селективного усиления их медленной инактивации (лаксамид) или путем пролонгирования инактивированного состояния канала (руфинамид). Классической мишенью при поиске ПЭП остается система ГАМК, с которой связан механизм действия таких известных ПЭП, как бензодиазепины, барбитураты, вальпроевая кислота. В настоящее время поиск новых ПЭП осуществляется среди веществ, оказывающих влияние на лиганд-управляемый ГАМК-A рецептор, в т.ч. на его отдельные субъединицы, G-протеинсвязанные ГАМК-B2-рецепторы, везикулярные и плазматические транспортеры ГАМК (GAT-1, GAT-2, GAT-3), а также среди веществ, оказывающих влияние на синтез и метаболизм ГАМК.

В последние годы показано, что новые соединения из класса кумаринов, обладающие противосудорожной активностью, являются модуляторами ГАМК-A рецептора (Singhuber J. et al., 2011). В ФГБУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН был синтезирован ряд новых соединений – производных кумарина, обладающих противосудорожной активно-

стью. Среди них методом фармакологического скрининга выявлено наиболее активное соединение СВ-02-01, которое было изучено наиболее подробно. Установлено, что в классических тестах изучения противосудорожной активности в опытах на мышах ЭД50 для СВ-02-01 в тесте антагонизма с коразолом составляет 27,04 (22,53-32,448) мг/кг, а в тесте максимального электрошока – 25 (20,83-30) мг/кг.

Изучение особенностей и механизма действия СВ-02-01 было выполнено на модели кобальтовой эпилепсии (Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., 2012). Опыты проводились на беспородных крысах-самцах массой 250-280 г. Крысам с помощью стереотаксического прибора, под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) вживлялись долгосрочные электроды в двигательную зону коры правого и левого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа справа и слева, хвостатое ядро справа и латеральные ядра гипоталамуса. Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс (по координатам: 1 мм вперед от брегмы и 1 мм в сторону от сагиттального шва). С этой целью в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта, которая, в свою очередь, опускалась на поверхность коры (твердая мозговая оболочка предварительно вскрывалась тонкой иглой). Запись ЭЭГ производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась на 17-канальном энцефалографе фирмы «О.Т.Е. Биомедика», «Нейрограф-18» (Италия), с полосой пропускания от 0,3 до 50 Гц, с одновременной записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных.

Установлено, что у крыс контрольной группы через 24 ч после операции наблюдается образование первичного очага эпилептической активности (ЭПА) в сенсомоторной коре левого (ипсилатерального) полушария, а также формирование вторичных очагов в сенсомоторной области коры контралатерального полушария, в хвостом ядре и латеральном гипоталамусе на стороне очага и в дорзальном гиппокампе обеих гемисфер (см. рис. 1). ЭПА в этот период характеризовалась единичными острыми волнами, спайками, комплексами «спайк-волна» и пачками синхронизированных острых и медленных волн. На 5-6-е сутки (вторая стадия) развития эпилептической системы (ЭС) во всех исследуемых структурах регистрируются отчетливо выраженные синхронные эпилептиформные разряды. По сравнению с первой стадией увеличивается число и длительность разрядов в электрокортикограммах ипсилатерального полушария, в электрограммах латерального гипоталамуса и хвостатого ядра, что свидетельствует о формировании стойкой эпилептической системы со стабильно высоким уровнем разрядной активности во всех структурах с усилением активности вторичных очагов генерации ЭПА и развитием генерализации эпилептиформной активности. На 7-8-й день после аппликации кобальта значительно увеличивалась длительность синхронных эпилептических разрядов с сокращением их количества в сенсомоторной коре, гипоталамусе и гиппокампах с одновременным заметным снижением их продолжительности (средней и за минуту в целом) в хвостом ядре. Одновременно наиболее рано разряды возникали в гипоталамусе и гомолатеральном гиппокампе (см. рис. 1). Таким образом, сохранялась стойкая эпилептическая система с формированием ведущего очага в подкорковых структурах, характеризующаяся наличием генерализованной эпилептической активности с равным числом разрядов в сенсомоторной коре, гипоталамусе и гиппокампах (см. рис. 1). При этом вторичные эпилептогенные очаги в латеральном гипоталамусе

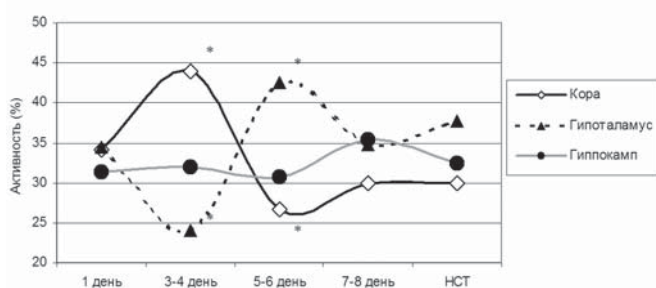


Рисунок 1. Ведущие структуры мозга в различные стадии формирования эпилептической системы.

На оси ординат: частота возникновения первого разряда в различных структурах (за 1 мин.), в % от общего числа разрядов.

и дорзальном гиппокампе приобретали характер детерминантных; корковый, напротив, становился зависимым.

После однократного введения СВ-02-01 в дозе 50 мг/кг на первой стадии формирования ЭС через 30 мин. после введения число разрядов ЭПА уменьшается в электрограммах ипсилатеральной коры, хвостатого ядра, латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа, расположенного контралатерально по отношению к очагу (см. рис. 2). СВ-02-01 изменяет характер биоэлектрической активности головного мозга крыс, что выражается в угнетении диффузной медленной активности во всех исследуемых областях мозга, усилении выраженности бета-активности и появлении регулярной тета-активности. На второй стадии развития ЭС (5-6-й день после операции), при наличии сформированной генерализованной ЭПА, однократное введение СВ-02-01 в дозе 50 мг/кг вызывает достоверное уменьшение числа разрядов в структурах мозга. При этом СВ-02-01 оказывает влияние на ведущую структуру (см. рис. 3). На третьей стадии развития ЭС (10-й день после аппликации кобальта) СВ-02-01 вызывает существенное снижение числа разрядов в электрограммах всех исследуемых структур, особенно в контралатеральной коре, гипоталамусе и контралатеральном гиппокампе. Таким образом, эффекты СВ-02-01 на эпилептиформную активность мозга крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом в сенсомоторной коре в значительной степени зависят от стадии развития ЭС. При этом на первой стадии наиболее заметное уменьшение числа разрядов наблюдалось в электрограммах истинного первичного очага, в ипсилатеральной коре, хвостатых ядрах и гиппокампах, а на третьей стадии – в электрограммах вторичных детерминантных очагов: в контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе.

Таким образом, для формирования вторично-генерализованных припадков необходимо развитие стойкой эпилептической системы с обязатель-

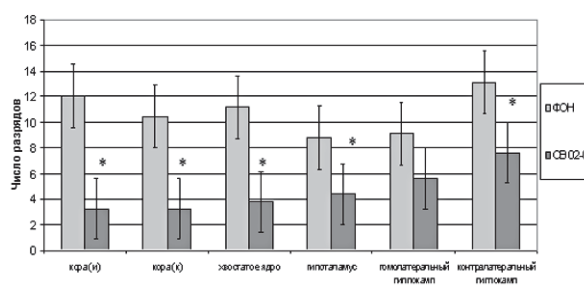


Рисунок 2. Влияние активного соединения СВ-02-01 в дозе 50 мг/кг на число разрядов в первой стадии формирования эпилептической системы.

*Различия с контролем достоверны при $p < 0,05$.

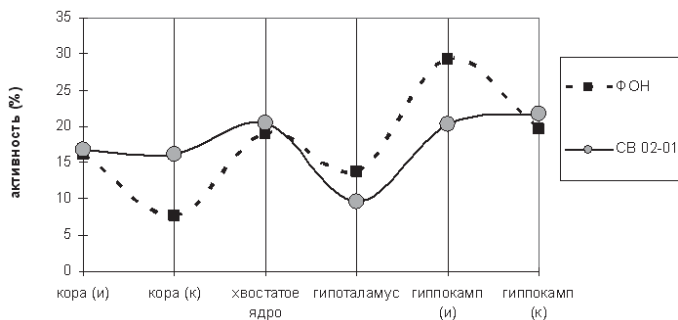


Рисунок 3. Влияние активного соединения СВ-02-01 в дозе 50 мг/кг на ведущую структуру во второй стадии развития эпилептической системы.

На оси ординат: частота возникновения первого разряда в различных структурах (за 1 мин.), в % от общего числа разрядов.

ным вовлечением, наряду с корковыми, и подкорковых структур, в первую очередь гипоталамуса, являющегося ведущей детерминантной структурой. Преимуществом кобальтовой хронической модели эпилепсии является то, что она позволяет изучать эписистему на различных стадиях ее формирования и дает возможность оценить влияние ПЭП на комплекс анатомо-электро-клинических показателей: число и длительность пароксизмальных разрядов, временные параметры и частоту возникновения разрядов в различных структурах мозга и определить в каких структурах мозга реализуется действие ПЭП: ипси- и контрлатеральная кора, гиппокамп, гипоталамус, таламус и др. и на какие очаги – детерминантные или зависимые (вторичный, третичный, зеркальный) – оказывает влияние ПЭП.