

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛИГАНДОВ NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА — ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

УДК 615.213

<https://doi.org/10.7816/RCF182149-154>

© **Е.Е. Яковлева¹, С.П. Фокша¹, М.А. Бруси́на¹, Л.Г. Кубарская^{1,2}, Л.Б. Пиотровский¹, Е.Р. Бычков^{1,3}, П.Д. Шабанов¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Яковлева Е.Е., Фокша С.П., Бруси́на М.А., др. Исследование противосудорожной активности новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2020. — Т. 18. — № 2. — С. 149–154. <https://doi.org/10.7816/RCF182149-154>

Поступила: 17.04.2020

Одобрена: 20.05.2020

Принята: 19.06.2020

NMDA-рецепторы играют значимую роль в процессах эпилептогенеза. Экспериментальные данные свидетельствуют о выраженном противосудорожном действии антагонистов NMDA-рецепторов, однако применение изученных NMDA-лигандов остается ограниченным в связи с их низкой эффективностью и токсическими эффектами. Целью исследования являлось изучение противосудорожного действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИДК) в модели NMDA-индуцированных судорог у мышей. Тестируемые соединения (ИЭМ-2258 и ИЭМ-2248) вводили в боковой желудочек мозга бодрствующей мыши в дозах 0,1–0,5 мкмоль в 5 мкл за 15 мин до конвульсанта (NMDA). В качестве препарата сравнения использовали вальпроовую кислоту. Результаты исследования показали, что производные ИДК проявляют противосудорожную активность различной степени выраженности. Значимый противосудорожный эффект установлен для соединения ИЭМ-2258 в дозе 0,4 мкмоль, на фоне

применения которой наблюдалось достоверное уменьшение продолжительности судорог, по сравнению с предыдущей дозой тестируемого вещества, и отсутствовали NMDA-индуцированные летальные исходы. Соединение ИЭМ-2248 проявляло противосудорожную активность в дозе 0,2 мкмоль, в 100 % случаев предотвращая летальные исходы и полностью защищая животных от развития судорог. Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о способности новых производных ИДК (ИЭМ-2258 и ИЭМ-2248) оказывать дозозависимое противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса, что свидетельствует о перспективности разработки данных агентов и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противосудорожных средств среди соединений данного класса.

◆ **Ключевые слова:** глутамат; антагонисты NMDA-рецепторов; производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот; противосудорожное действие; мыши.

STUDYING THE ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF NEW LIGANDS OF NMDA-RECEPTOR COMPLEX — IMIDAZOLE-4,5-DICARBONIC ACID DERIVATIVES

© **E.E. Jakovleva¹, S.P. Foksha¹, M.A. Brusina¹, L.G. Kubarskaja^{1,2}, L.B. Piotrovskij¹, E.R. Bychkov^{1,3}, P.D. Shabanov¹**

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Jakovleva EE, Foksha SP, Brusina MA, et al. Studying the anticonvulsive activity of new ligands of NMDA-receptor complex — imidazole-4,5-dicarboic acid derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(2):149-154. <https://doi.org/10.7816/RCF182149-154>

Received: 17.04.2020

Revised: 20.05.2020

Accepted: 19.06.2020

NMDA receptors were proven to play a significant role in the processes of epileptogenesis. Experimental data indicate

a significant anticonvulsant effect of NMDA receptor antagonists, but the use of the studied NMDA ligands remains

limited due to their low efficiency and toxic effects. The aim of the study was to investigate the anticonvulsant effect of new ligands of the glutamate NMDA receptor complex – imidazole-4,5-dicarboxylic acid (IDA) derivatives on a model of NMDA-induced convulsions in mice. The tested agents (IEM2258 and IEM2248) were injected into the lateral ventricles of a waking mouse brain at doses of 0.1–0.5 mmol in 5 μ l 15 minutes before the convulsant (NMDA). Valproic acid was used as a comparator drug. The results of the study showed that IDA derivatives exhibit anticonvulsant activity of various degrees of severity. A pronounced anticonvulsant effect was established for IEM2258 at a dose of 0.4 mmol: a significant reduction in the duration of convulsions (compared to the previous dose of the tested substance) and a total

absence of NMDA-induced deaths. IEM2248 showed anticonvulsant activity at a dose of 0.2 mmol, in 100% of cases preventing fatal outcomes and completely protecting animals from the convulsions. Thus, the data obtained in this study showed dose-dependent anticonvulsant effect of new IDA derivatives (IEM2258 and IEM2248) due to the blockade of the NMDA receptor complex, that indicates the promising aspect for the development of these agents and further searching for effective and safe anticonvulsants among this pharmacological class.

◆ **Keywords:** glutamate; NMDA receptor antagonists; imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives; anticonvulsant effect; mice.

ВВЕДЕНИЕ

Глутаматные NMDA-рецепторы являются критически важными молекулами, обеспечивающими физиологическое функционирование нервной системы и модулирующими нейротрансмиссию. При активации глутаматного рецептора ионный канал избирательно пропускает катионы Na^+ и Ca^{2+} внутрь клетки, а K^+ из клетки, что обуславливает процессы синаптической и нейрональной пластичности [5]. Интенсивное воздействие глутамата, равно как и применение агонистов глутаматных рецепторов, сопровождается перевозбуждением нейрона и переходом в состояние эпилептиформной активности с развитием судорог [25].

При появлении конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов фармакологами начала активно изучаться возможность их применения в качестве противосудорожных средств [1]. К настоящему моменту большое количество экспериментальных данных, полученных на различных моделях судорог, свидетельствует о выраженном противосудорожном действии антагонистов NMDA-рецепторов различных классов, однако применение изученных NMDA-лигандов остается ограниченным в связи с их плохой переносимостью и токсическими эффектами. Известно, что глутаматергическая система принимает участие в универсальном механизме повреждения нервной ткани, именуемом «эксайтотоксическая смерть нейронов», опосредуя запуск кальций-зависимых эндонуклеаз, фосфолипаз и протеаз [14, 17]. В связи с этим фармакологические подходы к модуляции нейрональных процессов, связанных с функционированием глутаматных рецепторов, должны основываться на мягком, управляемом воздействии на данный класс молекул. Таким образом, NMDA-рецепторный комплекс остается одной из ключевых мишеней в поиске новых эффективных и безопасных средств регулирования нарушений синаптической передачи, играющих значимую роль в патогенезе судорожных состояний [9].

Целью исследования являлось изучение противосудорожного действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. Эксперименты выполнены на белых мышах-самцах массой 18–25 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и в эксперименте разделяли на несколько групп (по 6 животных в каждой). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP), нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» и Приказу МЗ и социального развития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Приготовление и введение исследованных соединений, препарата сравнения и конвульсантного агента. Тестируемые вещества — производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК): ИЭМ-2258 и ИЭМ-2248 — растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н NaOH до pH 7,0 и вводили в боковой желудочек мозга бодрствующей мыши в дозах 0,1–0,5 мкмоль в 5 мкл за 15 мин до конвульсанта [16]. В качестве конвульсанта в боковой желудочек мозга вводили водный раствор NMDA (Sigma, США, 5 мкг в 5 мкл). Препарат сравнения — вальпроевая кислота (Депакин® хроно, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) растворяли в дистиллированной воде и вводили в желудок мыши с помощью зонда в дозе 20 мг/кг.

Регистрировали двигательную активность, поведение животных на фоне введения исследуемых соединений. Седативный эффект диагностировали по неподвижной позе животного и величине сужения глазной щели (птозу). Отдельно с помощью теста удерживания на перевернутой сетчатой платформе изучали миорелаксирующую активность исследуемых веществ [7].

Изучение противосудорожной активности. После введения исследованных соединений и затем через 15 мин NMDA в каждой экспериментальной группе фиксировали интенсивность, продолжитель-

ность тонико-клонических судорог и частоту летальных исходов. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания тестируемых веществ в БЖ мозга [2].

Статистическая обработка полученного материала. Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев: Крускала – Уоллиса и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В модели NMDA-индуцированных судорог исследуемые производные ИДК в диапазоне доз от 0,1 до 0,5 мкмоль проявляли противосудорожную активность различной степени выраженности. Результаты экспериментов представлены в таблице.

Введение вальпроевой кислоты в данном тесте приводило к уменьшению количества летальных исходов, а также интенсивности и длительности судорог, полностью отсутствовавших в 33 % случаев. При этом соединение ИЭМ-2258 в дозах 0,1 мкмоль и 0,2–0,3 мкмоль снижало процент летальных исхо-

дов, вызванных NMDA-индуцированными судорогами, в 1,5 и 2 раза соответственно. На фоне введения ИЭМ-2258 в дозе 0,4 мкмоль летальные исходы полностью отсутствовали. Помимо уменьшения количества летальных исходов на фоне применения ИЭМ-2258 снижалась интенсивность тонико-клонических судорог. Изменение продолжительности судорог на фоне введения соединения ИЭМ-2258 в возрастающих дозах также отражает тенденцию к ее уменьшению, однако, в связи со снижением процента летальных исходов, наблюдаемых на первых секундах после введения NMDA, абсолютная продолжительность судорог была выше в группах, где выживало больше животных. Достоверное уменьшение продолжительности судорог, по сравнению с предыдущей дозой соединения ИЭМ-2258, отмечено только в дозе 0,4 мкмоль, при этом летальные исходы в данной группе животных полностью отсутствовали, что свидетельствует о значимом противосудорожном эффекте. Дальнейшее увеличение дозы исследуемого вещества до 0,5 мкмоль приводило к увеличению интенсивности судорог и процента летальности.

Соединение ИЭМ-2248 также проявляло противосудорожную активность в тесте NMDA-индуцированных судорог, уменьшая в дозе 0,1 мкмоль процент смертности животных в 6 раз, по сравнению с контролем, а в дозе 0,2 мкмоль в 100 % случаев

■ Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-2258, ИЭМ-2248) и вальпроевой кислоты на NMDA-индуцированные судороги

Вещество	Доза	Эффект	Миоре- лаксия	Судороги на фоне NMDA		
				интенсивность	продолжитель- ность, с	летальный исход, %
Контроль (NMDA)	5 мкг в 5 мкл	Тонико-клонические судороги	–	+++	19,67 ± 12,4	100
Вальпроевая кислота	20 мг/кг	Снижение активности в 67 % случаев	–	++	11 ± 10,24	66,7
ИЭМ-2258	0,1 мкмоль в 5 мкл	Снижение активности, замедление	–	+++	54,33 ± 27,72 ^{*,**}	66,7
То же	0,2 мкмоль в 5 мкл	То же	+	+++	327,5 ± 299 ^{*,**}	50
« «	0,3 мкмоль в 5 мкл	Седативный эффект	++	++	324,67 ± 302,9 ^{*,**}	50
« «	0,4 мкмоль в 5 мкл	То же	+++	++	125 ± 35,07 ^{*,**}	0
« «	0,5 мкмоль в 5 мкл	То же	++	+++	333,33 ± 292,2 ^{*,**}	50
ИЭМ-2248	0,1 мкмоль в 5 мкл	Снижение активности, замедление	+	+++	188,33 ± 112,6	16,7
То же	0,2 мкмоль в 5 мкл	Седативный эффект	++	отсутствуют в 100 %	–	0
« «	0,3 мкмоль в 5 мкл	То же	+	++, отсутству- ют в 37,5 %	23,83 ± 19,8	37,5
« «	0,4 мкмоль в 5 мкл	↑ЧД, ЧСС, судорожные подергивания, тремор, распластывание				75
« «	0,5 мкмоль в 5 мкл					75

Примечание. «–» — отсутствие признака; «+» — слабо выраженный признак; «++» — умеренно выраженный признак; «+++» — выраженный признак; $n = 6$. * Различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, получавшей NMDA. ** Различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей вальпроевую кислоту. ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

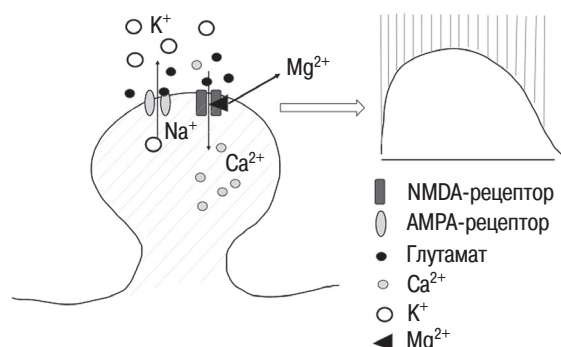
предотвращая летальные исходы и полностью защищая животных от наступления судорог. В дозе 0,3 мкмоль на фоне введения ИЭМ-2248 противосудорожный эффект был выражен слабее (тонико-клонические судороги и летальный исход отмечались в 37,5 % случаев). При дальнейшем увеличении дозы у животных отмечались субтоксические и токсические эффекты (увеличение частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, судорожные подергивания и тремор), в 75 % случаев приводящие к гибели.

Помимо установленного противосудорожного действия при увеличении дозы соединения ИЭМ-2258 от 0,1 до 0,4 мкмоль отмечено нарастание его седативного и миорелаксирующего эффектов. Соединение ИЭМ-2248 также проявляло седативное действие, однако его миорелаксирующая активность была выражена слабее, по сравнению с ИЭМ-2258 (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, среди новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса выявлены соединения, проявляющие противосудорожное действие при введении в дозах 0,1–0,5 мкмоль в боковые желудочки мозга грызунов. Механизм действия исследованных соединений предполагает дозозависимое ингибирование глутаматных NMDA-рецепторов, что является значимым аспектом для мягкого регулирования нарушений синаптической передачи с вовлечением глутаматергических структур, играющих значимую роль в патогенезе судорожных состояний.

Интерес к поиску и разработке новых антиконвульсантов на основе антагонистов NMDA-рецепторов основан на доказанной роли и эффективности данного класса препаратов, в том числе при некоторых формах судорожных расстройств, резистентных к ранее существующей терапии: выявлено, что некоторые конкурентные антагонисты NMDA при внутримозговом введении проявляют более сильное противосудорожное действие, чем классический антиконвульсант диазепам [1].



Схематическое изображение нейротрансмиссии через глутаматные рецепторы (Ca²⁺-, Na⁺-, K⁺-, Mg²⁺-токи в ответ на активацию глутаматергических синапсов). Чрезмерная активация приводит к изменению потенциала синаптической мембраны

Известно, что значимую роль в инициации судорог и их распространении играет гиперактивация глутаматных синапсов с вовлечением ионотропных глутаматных NMDA-рецепторов [4, 18]. В физиологических условиях NMDA-рецепторы иницируются незначительным количеством глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение нескольких миллисекунд. Глутамат обеспечивает мгновенную деполяризацию постсинаптического нейрона через ионотропные NMDA-рецепторы прежде, чем астроциты превратят его в глутамин, который не оказывает возбуждающего воздействия на клетки [11, 22]. В норме концентрация глутамата во внеклеточном пространстве поддерживается на низком уровне (0,6–2,0 мкМ), но при некоторых патологических состояниях, в том числе эпилепсии, механизмы удаления глутамата из синаптической щели могут нарушаться [6]. Особенностью NMDA-рецепторов является регуляция проводимости ионных каналов для ионов Ca²⁺. Вследствие возбуждения NMDA-рецепторов наблюдается более активное поступление ионов Ca²⁺ в клетки и накопление ионов K⁺ во внеклеточном пространстве, что способствует деполяризации клеточной мембраны [1]. Высокая проницаемость для ионов Ca²⁺ и перевозбуждение нейрона при интенсивном воздействии глутамата сопровождается переходом физиологически функционирующих нейронов в состояние эпилептиформной активности и может привести даже к развитию эпилептического статуса [3]. Повышение концентрации внеклеточного K⁺, по мнению некоторых авторов, также может являться пусковым механизмом в процессах эпилептогенеза [13]. Более того, показано, что на фоне изменения внеклеточных концентраций Mg²⁺ при деполяризации мембраны полностью устраняется магниевый блок, что усиливает проводимость NMDA-рецепторов и поддерживает процессы эпилептогенеза (см. рисунок).

Об актуальности поиска новых лигандов NMDA-рецепторов свидетельствует включение данных молекул в «Перечень биомедицины для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов», утвержденный приказом Минздрава России от 19.05.2016 № 1605/308н. Однако на сегодняшний момент существующие средства остаются недостаточно эффективными и/или обладают широким спектром нежелательных реакций при клиническом применении [7, 15, 16]. Установлено, что NMDA-антагонист фелбамат является противосудорожным препаратом, эффективным при различных типах судорог, однако его использование ограничивают гемато- и гепатотоксический эффекты [8, 13]. Низкоафинный неконкурентный антагонист NMDA-рецептора ремачемид показал хорошую противосудорожную активность на различных моделях у лабораторных животных, однако его высокая эффективность в клинике не подтверждена [17]. Среди антагонистов AMPA-рецепторов, также име-

ющих потенциал к снижению нейронального возбуждения, единственным к настоящему моменту зарегистрированным в России противоэпилептическим препаратом является перампанел, применяющийся в качестве вспомогательного средства для лечения парциальных судорожных приступов [10, 14]. Дело в том, что, как известно, помимо регуляции синаптической передачи, глутаматергическая система принимает непосредственное участие в механизмах эксайтотоксичности, обуславливающих проявления окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, нейровоспаления и других процессов, приводящих к гибели нейронов [1].

В результате исследований механизмов эксайтотоксичности предложено несколько направлений для разработки протективных средств. На экспериментальных моделях снижение эксайтотоксичности было достигнуто через прямое влияние на ионотропные, метаболитные рецепторы глутамата, активацию транспортеров глутамата, осуществляющих захват нейромедиатора из синаптической щели, блокаду поступления ионов кальция в нейроны. Однако проблемы безопасности, связанные с глутаматергической модуляцией, по-прежнему актуальны и состоят в чрезвычайно важной роли глутамата и его рецепторов в ключевых функциях ЦНС. Известно, что все клетки мозга имеют рецепторы к глутамату, и множество нейронов используют глутамат как нейротрансмиттер, поэтому любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. Доказано, что лиганды глутаматных рецепторов проявляют значительный потенциал в отношении предотвращения гибели нейронов, при этом приоритетным направлением разработки соединений этой фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой модуляции [5]. В этой связи результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствующие о способности новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИЭМ-2258 и ИЭМ-2248) оказывать значимое и при этом регулируемое величиной дозы тестируемого вещества противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса, свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противосудорожных средств среди соединений данного класса.

ЛИТЕРАТУРА

- Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 297 с. [Bespalov AY, Zvartau EE. Neurofarmakologiya antagonistov NMDA-retseptorov. Saint Petersburg: Nevskiy dialekt; 2000. 297 p. (In Russ.)]
- Ефремов О.М., Александрова И.Я., Куликов С.В., и др. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68. – № 1. – С. 7–9. [Efremov OM, Aleksandrova IYa, Kulikov SV, et al. Effect of some imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives on the activity of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(1):7-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2005-68-1-7-9>.
- Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В., и др. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 11–16. [Lipatova LV, Dubinina EE, Alekseeva DV. The role of oxidative stress in the pathogenesis of epilepsy. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2017;(1):11-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-11-16>.
- Зайцев А.В., Ким К.Х., Фролова Е.В., и др. Противосудорожное действие антагонистов NMDA и кальций проницаемых AMPA рецепторов при использовании модели максимального электрошока у крыс // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31. – № 4. – С. 335. [Zaitsev AV, Kim KKh, Frolova EV, et al. Protivosudorozhnoye deystviye antagonistov NMDA i kal'tsiy pronitsayemykh AMPA retseptorov pri ispol'zovanii modeli maksimal'nogo elektroshoka u krys. *Neyrokhimiya*. 2014;31(4):335. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S102781331404013X>.
- Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47. – № 1. – С. 80–96. [Perfilova VN, Tyurenkov IN. Glutamate ionotropic receptors: structure, localization, functions. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016;47(1):80-96. (In Russ.)]
- Смоленский В.И., Овсепян С.В., Зайцев А.В. Транспортеры глутамата (EAAT-1–3) как фактор патогенеза и перспективная терапевтическая мишень при эпилепсии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105. – № 9. – С. 1096–1112. [Smolenskiy IV, Ovsepiyan SV, Zaitsev AV. Glutamate transporters (EAATs 1–3) as contributors to the pathogenesis and promising therapeutic targets in epilepsy. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(9):1096-1112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869813919090097>.
- Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с. [Habrieiev RU. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. 2nd revised and updated. Moscow: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)]
- Bruno V, Caraci F, Copani A, et al. The impact of metabotropic glutamate receptors into active neurodegenerative processes: a dark side in the development of new symptomatic treatments for neurologic and psychiatric disorders. *Neuropharmacol*. 2017;115:180-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.044>.
- Casillas-Espinosa PM, Powell KL, O'Brien TJ. Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(9):41-58. <https://doi.org/10.1111/epi.12034>.

10. Chao XD, Fei F, Fei Z. The role of excitatory amino acid transporters in cerebral ischemia. *Neurochem Res.* 2010;35(8):1224-1230. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0178-3>.
11. Eid T, Gruenbaum SE, Dhafer R, et al. The glutamate-glutamine cycle in epilepsy. *Adv Neurobiol.* 2016;13:351-400. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45096-4_14.
12. Hanrahan B, Abbasy MS, Carson RP. Felbamate. StatPearls [Internet]. *StatPearls Publishing*; 2020.
13. Herrmann EK, Hahn K, Kratzer C. Status epilepticus as a risk factor for postencephalitic parenchyma loss evaluated by ventricle brain ratio measurement on MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(6):1245-1251.
14. Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(1):4-29. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2200-z>.
15. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012;78(18):1408-1415. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318254473a>.
16. Lapin IP. Stimulant and convulsive effects of kynurenes injected into brain ventricles in mice. *J Neural Transmission.* 1978;42(1):37-43. <https://doi.org/10.1007/BF01262727>.
17. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, et al. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013;698(1-3):6-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>.
18. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(7):553-564. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>.
19. Shi LL, Dong J, Ni H, et al. Felbamate as an add-on therapy for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7): CD008295. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008295.pub4>.
20. Singh K, Shah YD, Luciano D, et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: a single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav.* 2016;61:41-45. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.05.007>.
21. Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122-129. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.01.003>.
22. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):405-496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>.
23. Van der Staay FJ, Rutten K, Erb C, Blokland A. Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats. *Behav Brain Res.* 2011;220(1):215-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.052>.
24. Wesnes KA, Edgar C, Dean AD, Wroe SJ. The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):522-528. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.11.012>.
25. Zaitsev AV, Kim KKh, Vasilev DS, et al. N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers prevent pentylenetetrazole-induced convulsions and morphological changes in rat brain neurons. *J Neurosci Res.* 2015;93(3):454-465. <https://doi.org/10.1002/jnr.23500>.

♦ Информация об авторах

Екатерина Евгеньевна Яковлева — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: eeiakovleva@mail.ru.

Станислав Павлович Фокша — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: dr.foksha@mail.ru.

Мария Александровна Брусина — канд. хим. наук, младший научный сотрудник лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, ФГБНУ «ИЭМ». E-mail: mashasemen@gmail.com.

Лариса Георгиевна Кубарская — канд. биол. наук, ведущий инженер лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; старший научный сотрудник, ФГБНУ ИТ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: larkub@yandex.ru.

Левон Борисович Пиотровский — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; преподаватель кафедры фармакологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО России, Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Ekaterina E. Yakovleva — PhD, Scientific Researcher of The Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Pharmaceutical Drug of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: eeiakovleva@mail.ru.

Stanislav P. Foksha — PhD Student, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.foksha@mail.ru.

Marija A. Brusina — PhD, Junior Scientific Researcher of The Laboratory for the synthesis and nanotechnology of drugs of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mashasemen@gmail.com.

Larisa G. Kubarskaja — PhD, Leading Engineer, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher, Institute of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: larkub@yandex.ru.

Levon B. Piotrovskij — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of The Laboratory for the synthesis and nanotechnology of drugs of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Eugenii R. Bychkov — PhD, Head of The Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Pharmaceutical Drugs of S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Lecturer Department of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.