

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

УДК 615.213

© **А. М. Потапкин, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков, В. Е. Гмиро, Е. В. Литасова, М. А. Брусина, Л. Б. Пиотровский, П. Д. Шабанов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Ключевые слова:

N-метил-*D*-аспратат (NMDA); никотин; ИЭМ-1921; ИЭМ-1791; ИЭМ-2181; ИЭМ-1460; противосудорожное действие.

Резюме

В работе представлены результаты исследования противосудорожной активности новых соединений в модели судорог у мышей линии СВА, вызванных введением *N*-метил-*D*-аспратата (NMDA) или никотина. В работе исследовали фармакологическую активность антагонистов NMDA рецепторов ИЭМ-1921, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 и антагониста AMPA рецепторов ИЭМ-1460, синтезированных в Отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. В результате выявлено, что наибольшую противосудорожную активность, индуцированную введением NMDA, проявляет антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-2181, представляющий собой органическую моносоль алкилзамещенной производной имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Так, ИЭМ-2181 в дозе 170 мг/кг полностью купировал проявления судорожной и двигательной активности, вызванной введением NMDA в дозе 170 мг/кг. Антагонист AMPA рецепторов ИЭМ-1460 в дозе 5 мг/кг полностью устраняет проявления судорожной и поведенческой гиперактивности, вызванной введением никотина в дозе 14 мг/кг. Таким образом, установлена противосудорожная активность новых антагонистов NMDA рецепторов в модели судорог, вызванных введением *N*-метил-*D*-аспратата (NMDA) и никотина, у мышей линии СВА.

Глутаматные рецепторы широко представлены в различных отделах нервной системы. Их уникальная физиологическая роль указывают на перспективность применения соединений, влияющих на глутаматергическую нейромедиаторную систему, в качестве лекарственных средств различного типа действия (противосудорожных, противоишемических, нейропротективных средств, анальгетиков и т. д.). Производные гетероциклических дикарбоновых кислот — новый класс лигандов рецепторов возбуждающих аминокислот [1, 5–7, 9].

Агонисты глутаматных рецепторов вызывают повышение нейронной активности, и их введение сопровождается развитием судорог. Поэтому новые конкурентные антагонисты глутаматных рецепторов изучаются в плане их использования в качестве противосудорожных препаратов [1, 5, 8]. Некоторые из них, например мемантин, нашли широкое

применение в терапии невропсихических заболеваний [2–4]. Ряд исследованных в настоящее время антагонистов глутаматных рецепторов, имеющих отличные показатели доклинического и клинического применения, не используются в практике здравоохранения. Причиной является выраженный спектр побочных эффектов, ограничивающих клиническое применение антагонистов глутаматных рецепторов в качестве средств противосудорожной терапии [5–7, 10]. Поэтому поиск новых селективных антагонистов глутаматных рецепторов является важным направлением современной фармакологии.

В настоящей работе представлены результаты исследований противосудорожной активности новых соединений в модели судорог, вызванных введением *N*-метил-*D*-аспратата (NMDA) и никотина, у мышей линии СВА. В работе исследовали фармакологическую активность антагонистов NMDA рецепторов ИЭМ-1921, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 и антагониста AMPA рецепторов ИЭМ-1460, синтезированных в Отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБУ «ИЭМ» [5, 6, 10].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Опыты выполнены на 350 мышах самцов линии СВА массой 18–22 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Тестирование животных. Фиксировали латентный период возникновения судорожной активности, продолжительность судорожной активности, позу Штрауба, процент летальных исходов. В работе оценивали также другие признаки отравления мышью, такие как тремор головы, уровень двигательной активности, «дикий бег» после введения мышам NMDA в дозе 170 мг/кг внутривентриально (в/вр). Тремор головы определяли по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие тремора, 1 — легкий, непродолжительный тремор головы, 2 — сильный, продолжительный тремор головы. Двигательная активность оценивалась по величине локомоции (горизонтальная активность) и подъему на задние лапы (вертикальная активность). Дополнительно регистрировали нали-

чие груминга и заглядываний в норки. Оценка проводилась по 3-балльной шкале, где 1 — низкая уровень двигательной активности (мышь большую часть времени лежит, встает редко, нет уринаций и дефекаций); 2 — средняя уровень: поведение подобно интактному животному; 3 — высокая уровень: беспокойное поведение, активное передвижение по клетке, интенсивный груминг, кусает себя за хвост. Когда мышь металась по клетке, вертелась по или против часовой стрелки, пыталась выпрыгнуть из камеры, то в этом случае вводили дополнительный критерий, описываемый как «дикий бег». В этом случае также использовали 3-балльную оценку: 0 — отсутствие дикого бега; 1 — непродолжительный дикий бег, не переходящий в судороги; 2 — продолжительный дикий бег, переходящий в тонические или клонические судороги. Возникновение судорог вычисляли в процентах при наличии у мышей эпизодов клонических и/или тонических судорог, а латентный период возникновения судорожной активности (признаков явного отравления) — в секундах. Также измеряли продолжительность судорожной активности до их прекращения или до момента смерти животного. Регистрировали позу Штрауба, которая характеризуется экстензией мышц спины, характерной изогнутой позой. Поза Штрауба наблюдается чаще всего на высоте тонических судорог. Вычисляли также процент летальных исходов, т. е. количество умерших животных в каждой из групп. Чаще всего летальный исход наступал после появления позы Штрауба на высоте тонических судорог. Так, например, при NMDA-индуцированных судорогах появление позы Штрауба означало, как правило, летальный исход. Наличие позы Штрауба при никотиновых судорогах еще не означало неизбежности летального исхода.

Фармакологические агенты. NMDA (Sigma, США), ИЭМ-1921, ИЭМ-2181 и ИЭМ-1460 растворяли в дистиллированной воде, pH раствора доводили до 7,2 с помощью 0,1 М NaOH. ИЭМ-1791 растворяли в смеси эмульфор-этанол-вода (1:1:18). Вещества вводили за 10 мин в/бр до начала наблюдения, затем животным в/бр вводили NMDA в дозе 170 мг/кг. Никотин растворяли в дистиллированной воде, pH раствора доводили до 7,2 с помощью 0,1 М NaOH. Вещества вводили за 30 мин в/бр до начала наблюдения, затем животным подкожно вводили никотин в дозе 14 мг/кг.

Статистика. Выборка для каждого вещества составила не менее 10–12 опытов. Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.5, SPSS SigmaStat 3.0 и Minitab 14. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-2181 использовали 3 дозы — 17,5, 52,5 и 170 мг/кг. Был получен выраженный дозозависимый эффект. Выявлено, что признаки отравления мышей в результате введения NMDA прогрессивно снижались с увеличением дозы препарата. При использовании наименьшей дозы 17,5 мг/кг латентный период возникновения судорог увеличился в 4,7 раза, в дозе 52,5 мг/кг — увеличился в 1,5 раза, а в дозе 170 мг/кг судорог не наблюдалось. При использовании минимальной дозы антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-2181 в дозе 17,5 мг/кг судороги возникали в 50% случаев; в дозе 52,5 мг/кг — 25%; в дозе 170 мг/кг — 0%, а в контроле (введение NMDA) — 68,7%. Продолжительность судорог составила $270,0 \pm 87,9$ сек и $210,0 \pm 30,0$ сек соответственно (в контроле — $283 \pm 33,2$ сек). В дозах 17,5 и 52,5 мг/кг зафиксированы по одному случаю позы Штрауба и последующего летального исхода. Уровень тремора головы составил 0,75, 0,6 и 0,0 соответственно, а в контроле наблюдали 1,46 балла. Уровень двигательной активности составил 2,75; 2,6 и 2,0 балла соответственно, а в контроле — 3,0 балла. «Дикий бег» был зафиксирован лишь у единичных особей и составил 0,5; 0,4 и 0,0 балла соответственно, а в контроле — 1,56.

Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-1921 использовали в дозе 10 мг/кг. Латентный период начала судорог после его введения увеличился в 2 раза — до $759 \pm 55,5$ сек, а в контроле — до $374,2 \pm 30,3$ сек. Процент возникновения судорожной активности составил 66,7%, а в контроле — 68,7%. Продолжительность судорог при этом увеличилась в 2 раза и составила $581,8 \pm 35,3$ сек, в контроле — $283,1 \pm 33,2$ сек. Летальность снизилась в 2 раза, составив 26,7%, в контроле — 43,7%. При этом поза Штрауба наблюдалась в большем проценте случаев — 40% (в контроле 43,7%), хотя гибель животных наступала не всегда. Касательно других признаков отравления, существенных различий не выявлено. Уровень тремора головы составил 1,2 балла, в контроле 1,46. Уровень двигательной активности составил 2,7 балла, в контроле 3,0. Уровень «дикого бега» составил 1,1 балла, в контроле 1,6.

В работе мы также использовали другую модель — введение препарата ИЭМ-1921 в большой дозе — 50 мг/кг в/бр, а через 5 мин — NMDA 170 мг/кг в/бр. После введения ИЭМ-1921 развивался тремор головы, высокий уровень двигательной активности, эпизоды «дикого бега» и попыток выпрыгнуть из клетки. Введение NMDA купировало данные проявления, двигательная активность характеризовалась как средняя, судорог не наблюдали. В качестве научного интереса и поиска возможного иного механизма действия тестировали на противосудорожную активность антагонист AMPA рецепторов ИЭМ-1460 в дозе 5 мг/кг в/бр. Резуль-

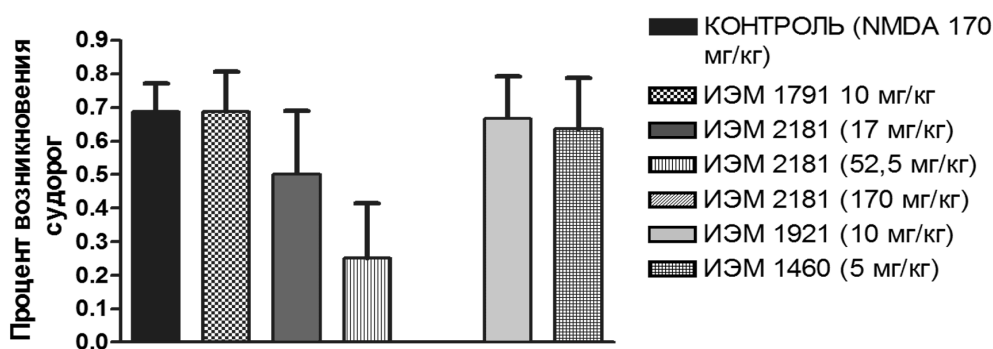
таты оказались сходными с контрольной группой. Процент возникновения судорог составил 63,3% случаев, в контроле 68,7%. Латентный период перед возникновением судорожной активности составил $380,1 \pm 48,7$ сек, в контроле — $374,2 \pm 30,3$ сек. Продолжительность судорог составила $176,4 \pm 35,0$ сек, в контроле — $283,1 \pm 33,2$ сек. Поза Штрауба и последующий летальный исход зафиксировали в 36,0% случаев, в контроле 68,7%. Уровень тремора головы составил 1,4 балла, в контроле — 1,5. Уровень двигательной активности составил 2,9 балла, в контроле — 3,0 балла. Уровень «дикого бега» составил 1,4 балла, в контроле 1,6 балла.

Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-1791 использовался в одной максимальной дозе — 100 мг/кг. Латентный период перед началом судорог незначительно снизился до $329,3 \pm 48,3$ сек, в контроле — $374,2 \pm 30,3$ сек. Процент возникновения судорожной активности составил 68,8%, в контроле 68,7%. Продолжительность судорог составила $178,1 \pm 32,4$ сек, в контроле — $283,1 \pm 33,2$ сек. Позу Штрауба наблюдали в 66,7%, в контроле 43,7%. При использовании данного препарата частота летальных исходов составила 66,7%, что чаще, чем в контрольной группе — 43,7%. Уровень тремора головы составил 1,2 балла, в контроле 1,5. Уровень двигательной активности составил 2,6 балла, в контроле 3,0 балла. Уровень «дикого бега» составил 1,4 балла, в контроле — 1,6 балла.

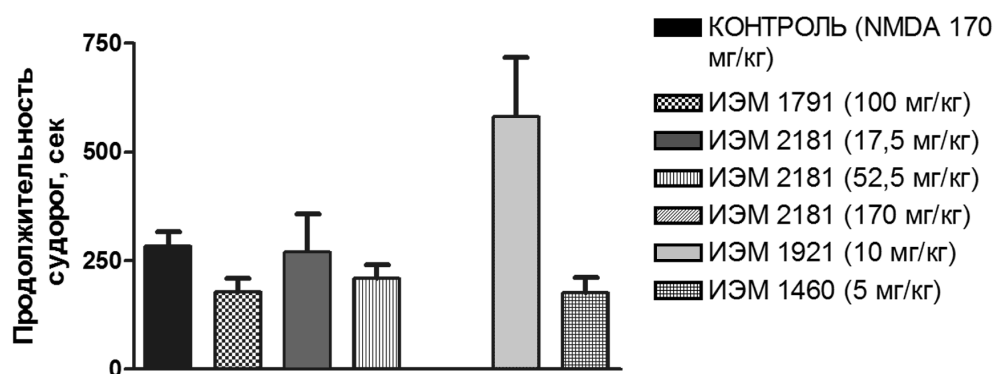
На основе проведенных экспериментов противосудорожной активности. индуцированной введени-

ем NMDA в дозе 170 мг/кг в/бр, можно сделать следующие выводы. Профилактическое применение препарата ИЭМ-2181 в дозе 170 мг/кг полностью купировало все признаки отравления мышью NMDA, в том числе любые судорожные проявления. При профилактическом применении антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1921 в дозе 10 мг/кг в/бр частота возникновения судорог осталась прежней, в 1,9 раза увеличилось время до наступления судорог, хотя длительность судорог оказалась в 2 раза дольше, чем в контрольной группе. Летальность снизилась в 1,6 раза. Так образом, антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-1921 не показал должного эффекта в купировании судорожной активности. Профилактическое применение антагониста AMPA рецепторов ИЭМ-1460 не влияло на уровень судорожной активности и других признаков отравления. Профилактическое применение антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1791 в дозе 100 мг/кг в/б показало отсутствие видимых эффектов, частота летальных исходов при этом даже увеличилась.

Антагонисты NMDA рецепторов ИЭМ-1791, ИЭМ-2181, ИЭМ-1921 и AMPA рецепторов ИЭМ-1460 протестировали также в модели никотиновых судорог. Никотин растворяли в дистиллированной воде, pH раствора доводили до 7,2 с помощью 0,1 М NaOH. Соединение ИЭМ-1791 растворяли в смеси эмульфор-этанол-вода (1 : 1 : 18). Остальные вещества растворяли в дистиллированной воде, pH раствора доводили до 7,2 с помощью 0,1 М NaOH. Вещества вводили за 30 минут в/бр до начала на-



■ Рисунок 1. Процент возникновения судорожной активности, вызванной NMDA, при профилактическом внутрибрюшинном введении препаратов в сравнении с контролем



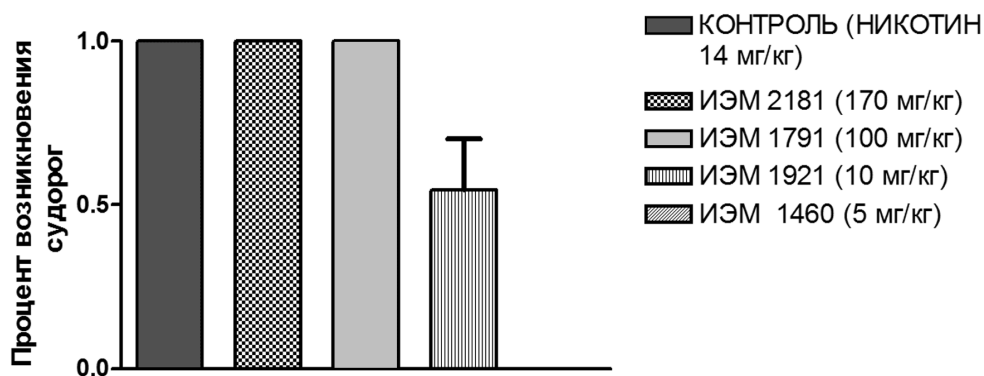
■ Рисунок 2. Продолжительность судорог, вызванных NMDA, при профилактическом внутрибрюшинном введении препаратов в сравнении с контролем

блюдения, затем животным подкожно вводили никотин в дозе 14 мг/кг.

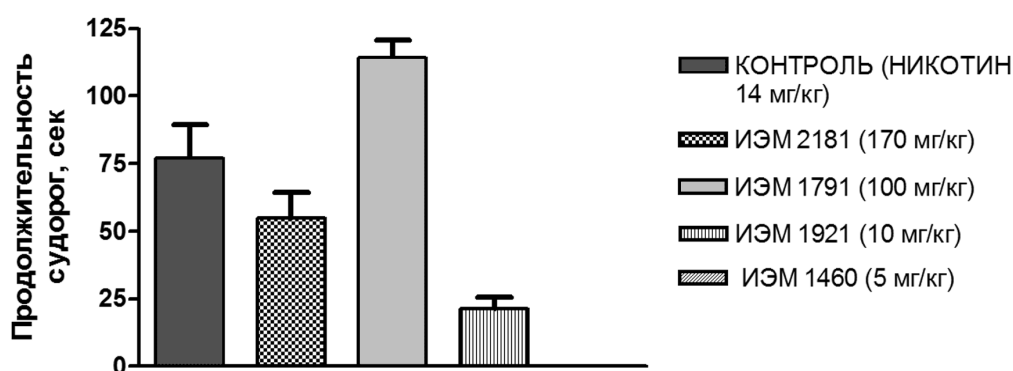
При введении никотина в дозе 14 мг/кг судороги развивались в 100 % случаев. Латентный период возникновения судорог был короткий и составлял $74,5 \pm 8,4$ сек. Судороги характеризовались продолжительностью в $77,0 \pm 12,5$ сек, частым возникновением позы Штрауба (в 78,5 % случаев) и отсутствием летальных исходов. Из других признаков отравления животных характерен был невысокий уровень тремора головы 1,6 балла; уровень двигательной активности составил 1,8 балла. Уровень «дикого бега» составил 1,0 балл. Антагонист AMPA рецепторов ИЭМ-1460 использовали в дозе 5 мг/кг внутривентриально. Был получен выраженный противосудорожный эффект. Соответственно, судороги не наблюдали ни у одного животного. Из других признаков отравления отмечали тремор головы, который присутствовал у большинства животных. Уровень тремора головы оставил 1,7 балла, в контроле — 1,6 балла. Изменений в двигательной активности не было, животные вели себя подобно интактным. Уровень двигательной активности составил 2,0 балла, в контроле — 1,8 балла.

Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-1921 использовали в дозе 10 мг/кг. Латентный период возникновения судорог сократился до $53,4 \pm 11,9$ сек, в контроле — $74,5 \pm 8,4$ сек. Процент возникновения судорог составил 54,6 %, в контроле — 100 %. Про-

должительность судорог составила $11,6 \pm 4,1$ сек (в контроле — $77,0 \pm 12,5$ сек). Позу Штрауба не зафиксировали. Также не зарегистрировали летальных исходов. Уровень тремора головы составил 1,2 балла, в контроле — 1,6 балла. Уровень двигательной активности составил 0 баллов, в контроле — 1,8 балла. «Дикий бег» не был зафиксирован. Наблюдались многочисленные побочные эффекты, которые выражались в практически полной обездвиженности животных, выслушивались шумные влажные хрипы при дыхании. Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-1791 использовали в дозе 100 мг/кг. Латентный период возникновения судорог составил $78,0 \pm 8,3$ сек, в контроле — $74,5 \pm 8,4$ сек. Процент возникновения судорог составил 100 %, в контроле — также 100 %. Продолжительность судорог увеличилась и составила $114,2 \pm 6,5$ сек, в контроле $77,0 \pm 12,5$ сек. Позу Штрауба зафиксировали в 88,9 % случаев, в контроле — 78,5 %. Количество летальных исходов составило 55,6 % животных, в контроле — 0 % летальных исходов. Уровень тремора головы составил 1,5 балла, в контроле — 1,6 балла. Уровень двигательной активности составил 1,4 балла, в контроле — 1,8 балла. «Дикий бег» не был зафиксирован. Таким образом, эффекты при применении антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1791 были подобны агонисту никотину, тем самым увеличилась продолжительность судорог и появились в ряде случаев летальные исходы.



■ Рисунок 3. Процент возникновения судорожной активности, вызванной никотином, при профилактическом внутривентриальном введении препаратов по сравнению с контролем



■ Рисунок 4. Продолжительность судорог, вызванных никотином, при профилактическом внутривентриальном введении препаратов по сравнению с контролем

Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-2181 использовали в дозе 170 мг/кг. Латентный период возникновения судорог составил $85,6 \pm 11,1$ сек, в контроле — $74,5 \pm 8,4$ сек. Процент возникновения судорог составил 100%, в контроле — 100%. Продолжительность судорог составила $55,1 \pm 9,3$ сек (в контроле — $77,0 \pm 12,5$ сек). Позу Штрауба зафиксировали в 36,3%, в контроле — 78,5%. Летальных исходов не было. Уровень тремора головы составил 1,3 балла, в контроле — 1,6 балла. Уровень двигательной активности составил 1,7 балла, в контроле — 1,8 балла. Уровень «дикого бега» составил 1,0 балла, в контроле — 1,0. Таким образом, антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-2181 не влиял на проявления судорожной активности, вызванной никотином.

На основе проведенных экспериментов противосудорожной активности, индуцированной введением никотина в дозе 14 мг/кг п/к, можно сделать следующие выводы. Профилактическое применение антагониста AMPA рецепторов ИЭМ-1460 в дозе 5 мг/кг полностью устраняет проявления судорожной активности, в большей степени устраняет признаки отравления никотином. При профилактическом применении антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1921 в дозе 10 мг/кг снизился в 2 раза процент возникновения судорог, в 7 раз уменьшилась продолжительность судорог. Однако имелись многочисленные побочные эффекты практически у всех животных, которые выражались в полной обездвиженности животных, мыши испытывали затруднение при дыхании, на расстоянии выслушивались шумные влажные хрипы. При профилактическом применении антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1791 в дозе 100 мг/кг увеличилась продолжительность судорог. Также только в этой группе животных были зафиксированы многочисленные летальные исходы, частота которых составила 55,6% животных. Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-2181 использовали в дозе 170 мг/кг. Латентный период возникновения судорог увеличился незначительно, частота судорожной активности не изменилась. Продолжительность судорог несколько уменьшилась, также реже фиксировали позу Штрауба. Незначительно снизился уровень тремора головы. Таким образом, антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-2181 не влиял на проявления судорожной активности, вызванной никотином.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявлено, что признаки отравления мышей в результате введения NMDA в дозе 170 мг/кг характеризуются наличием продолжительной судорожной активности, повышенной двигательной активностью, тремором конечностей, наличием летальных исходов. Это согласуется с данными литературы [1, 10–12]. При исследовании фармакологических свойств антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-2181 также был получен выраженный дозозависимый

эффект, который заключался в значительном снижении числа возникновения судорог с увеличением дозы препарата, до полного их купирования в дозе 170 мг/кг. Также с увеличением дозы постепенно приходили в норму проявления двигательной активности мышей. Это соответствовало веществу сравнения мемантину.

При исследовании фармакологической активности антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1921 латентный период начала судорог и продолжительность судорог увеличились в 2 раза по сравнению с контролем. При этом летальность снизилась в 2 раза. Уровень «дикого бега» снизился в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. При использовании последовательности введения ИЭМ-1921 в большой дозе (50 мг/кг в/бр), а через 5 мин — NMDA (170 мг/кг в/б) показало, что NMDA купировал судорожную активность. Таким образом, ИЭМ-1921 является конкурентным антагонистом NMDA рецепторов, проявляя сходные свойства подобно N-метил-D-аспартату. Это не соответствует веществу сравнения мемантину. При исследовании фармакологической активности антагониста AMPA рецепторов ИЭМ-1460 результаты оказались сходными с контрольной группой. Таким образом, несмотря на разнонаправленность действия антагонистов глутаматных рецепторов, в данном случае препарат ИЭМ-1460 не проявляет никакой активности в отношении NMDA рецепторов. При исследовании фармакологической активности антагониста NMDA рецепторов ИЭМ-1791 выявлено, что частота судорог не изменилась, но значительно усилилась тяжесть протекания судорог и выросло количество летальных исходов. Это не соответствовало веществу сравнения мемантину. При исследовании противосудорожной активности, вызванной введением NMDA, нами было показано, что большинство исследованных веществ не обладает противосудорожными свойствами. Исключение составляет антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-2181. В результате исследований был получен выраженный противосудорожный эффект, который заключается в полном купировании судорог, вызванных введением NMDA, а также отсутствием каких-либо других проявлений отравления животных.

При введении никотина в дозе 14 мг/кг судороги развивались в 100% случаев. Это согласуется с данными литературы [4, 6, 9]. Латентный период возникновения судорог был короткий. Судороги характеризовались продолжительностью в $77,0 \pm 12,5$ сек, частым возникновением позы Штрауба и отсутствием летальных исходов. Был характерен невысокий уровень тремора головы. Уровень «дикого бега» составил 1 балл. Это согласуется с данными литературы [4, 6, 9].

На основе проведенных экспериментов противосудорожной активности, вызванной введением никотина, можно заключить, что применение антагониста AMPA рецепторов ИЭМ-1460 полностью устраняет

проявления судорожной активности и в большей степени устраняет признаки отравления никотином. ИЭМ-1921 снизил в 2 раза процент возникновения судорог и в 7 раз уменьшил продолжительность судорог. Однако имелись многочисленные побочные эффекты практически у всех животных, которые выражались в полной обездвиженности животных, мыши испытывали затруднение при дыхании, на расстоянии выслушивались шумные влажные хрипы. Антагонист NMDA рецепторов ИЭМ-1791 увеличил продолжительность судорог, и были зафиксированы многочисленные летальные исходы, частота которых составила 55,6% животных. ИЭМ-2181 не влиял на проявления судорожной активности, вызванной никотином. Таким образом, установлена противосудорожная активность новых антагонистов NMDA рецепторов в модели судорог у мышей линии СВА, вызванных введением N-метил-D-аспартата (NMDA) и никотина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский Диалект, 2000; 297.
2. Воронков М. Г. История разработки Трекрезана [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <http://voronkovmg.ru/inventions/trecrezane/history.html> (дата обращения: 08.04.2014).
3. Ефремов О. М., Александрова И. Я., Куликов С. В., Лосев Н. А., Пиотровский Л. Б. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA). Эксперим. и клин. фармакол, 2005; 1.
4. Петров В. И., Пиотровский Л. Б., Григорьев И. А. Возбуждающие аминокислоты. Волгоград, 1997; 167. Пиотровский Л. Б., Лышко П. В., Максимюк А. П. Новый класс агонистов и антагонистов рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты. — Производные имидазол-4,5-и пиразол-3,4-дикарбоновых кислот. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 1999; 85 (4): 523–30.
5. Пиотровский Л. Б., Думпис М. А., Блохина Е. А., Беспалов Ю. А. Актуальные вопросы профилактики и терапии интоксикаций. СПб.: Астерион, 2005; 116.
6. Пиотровский Л. Б., Думпис М. А., Гмиро В. Е. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины. Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. СПб., 2000; 13–6.
7. Пиотровский Л. Б. Синтез и изучение биологической активности аналогов возбуждающих аминокислот: дис... д-ра биол. наук: защищена 17.03.1994 / Пиотровский Левон Борисович. ИЭМ РАМН, 1994; 175.
8. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Стрельцов В. Ф. Гормональные механизмы подкрепления. СПб.: Н-Л, 2008; 278.
9. Bolshakov K. V., Kim K. H., Potapjeva N. N., Gmiro V. E., Tikhonov D. B., Usherwood P. N., Mellor I. R., Magazanik L. G. Design of antagonists for NMDA and AMPA receptors // *Neuropharmacology*, 2005; 49 (2): 144–55.
10. Curtis D. R., Watkins J. S. The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids // *J. Neurochem.* 1960; 6: 117–41.
11. Watkins J. C. Some chemical highlights in the development of excitatory amino acid pharmacology // *TIPS Special Report*, 1991; 4–12.

STUDY OF ANTICONVULSANT PROPERTIES OF NEW ANTAGONISTS OF GLUTAMATE RECEPTORS

A. M. Potapkin, A. A. Lebedev, E. R. Bychkov, V. E. Gmiro, E. V. Litasova, M. A. Brusina, L. B. Piotrovskiy, P. D. Shabanov

◆ **Summary:** The experimental data concerning anti-convulsant activity of new compounds, NMDA (IEM-1921, IEM-1791, IEM-2181) and AMPA (IEM-1460) antagonists, synthesized at the Dept. of NeuroPharmacology, in both NMDA and nicotine models of seizures reproduced in CBA mice are represented in the paper. The maximal anticonvulsant activity in a NMDA model was revealed for IEM-2181, an organic monosalt of alkylconstituted derivative of imidazole-4,5-lbcarbonic acid. IEM-2181 170 mg/kg completely blocked all seizure and behavioral signs of NMDA 170 mg/kg administered intraperitoneally. At the same time, IEM-1460 (5 mg/kg), an antagonist of AMPA receptors, blocked seizures and behavioral hyperactivity induced by ip administration of nicotine (14 mg/kg). Thus, anticonvulsive activity of new antagonists of NMDA and AMPA receptors was established in models of NMDA and nicotine seizures.

◆ **Key words:** N-methyl-D-aspartate (NMDA); nicotine; IEM-1921; IEM-1791; IEM-2181; IEM-1460; anticonvulsive action.

REFERENCES

1. Bespalov A. Yu., Zvartau E. E. Neyropsikhofarmakologiya antagonistov NMDA-retseptorov [Neuropsychopharmacology of NMDA-receptor antagonists]. St. Petersburg: Nevsky Dialekt, 2000. 297. (in Russian).
2. Voronkov M. G. Istoriya razrabotki Trekrezana [History of trecrezane development]. <http://voronkovmg.ru/inventions/trecrezane/history.html> (date of address 08.04.2014).
3. Yefremov O. M., Alexandrova I. Ya., Kulikov S. V., Losev N. A., Piotrovsky L. B. Vliyaniye ryada proizvodnykh imidazol-4,5-dikarbonovoy kisloty na aktivnost' retseptorov N-metil-D-asparaginovoy kisloty (NMDA) [The influence of imidazol-4,5-dikarbonovoy kisloty na aktivnost' retseptorov N-metil-D-asparaginovoy kisloty (NMDA) [The influence of imidazol-4,5-dikarbonovoy kisloty na aktivnost' retseptorov N-metil-D-asparaginovoy kisloty (NMDA) derivative series on the N-methyl-D-asparagine acid receptor activity]. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*, 2005; 1. (in Russian).
4. Petrov V. I., Piotrovsky L. B., Grigoryev I. A. Vozbuzhdayushchie aminokisloty [The exciting aminoacids]. Volgograd, 1997; 167. (in Russian).
5. Piotrovsky L. B., Lishko P. V., Maximiyk A. P. Novyy klass agonistov i antagonistov retseptorov N-metil-D-asparaginovoy kisloty. — Proizvodnye imidazol-4,5-i pirazol-3,4-dikarbonovykh kislot [The new classis of agonists and antagonists of N-methyl-D-aspartic acid receptors. The derivatives of imidazol-4,5 and pyrazol-3,4 dikarbonovoy acids]. *Ros. Physiol. Zhurn. Im. I. M. Sechenova*. 1999; 85 (4): 523–30. (in Russian).
6. Piotrovsky L. B., Dumpis M. A., Blokhina E. A., Bespalov A. Yu. Aktual'nye voprosy profilaktiki i terapii intoksikatsiy [The actual problems of intoxications prophylaxis and therapy]. St. Petersburg: Asterion, 2005. 116. (in Russian).
7. Piotrovsky L. B., Dumpis M. A., Gmiro V. E. Dostizheniya v oblasti eksperimental'noy biologii i meditsiny. Institut eksperimental'noy meditsiny na rubezhe tysyacheletiy [The success in experimental biology and medicine. In: Institute of experimental medicine at millennium boundaries]. St. Petersburg, 2000: 13–6. (in Russian).
8. Piotrovsky L. B. Sintez i izucheniye biologicheskoy aktivnosti analogov возбуждающих аминокислот [The synthesis and studies of exciting aminoacids analogs]. Thesis of Dr. Biol. Sci. IEM RAMN, 1994. 175. (in Russian).
9. Shabanov P. D., Lebedev A. A., Streltsov V. F. Gormonal'nye mekhanizmy podkrepleniya [The hormonal mechanisms

- of reinforcement]. St.Petersburg: N-L Publ., 2008. 278. (in Russian).
10. Bolshakov K.V., Kim K.H., Potapjeva N.N., Gmiro V.E., Tikhonov D.B., Usherwood P.N., Mellor I.R., Magazanik L.G. Design of antagonists for NMDA and AMPA receptors. *Neuropharmacology*. 2005; 49 (2): 144–155.
 11. Curtis D.R., Watkins J.S. The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids. *J. Neurochem*. 1960; 6: 117–141.
 12. Watkins J.C. Some chemical highlights in the development of excitatory amino acid pharmacology. *TIPS Spec. Report*. 1991: 4–12.

◆ Информация об авторах

Потапкин Александр Михайлович — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Лебедев Андрей Андреевич — д. биол. н., ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Бычков Евгений Рудольфович — к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: bychkov@mail.ru.

Гмиро Валерий Евгеньевич — к.хим.н., ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Литасова Елена Викторовна — к.хим.н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Брусина Мария Александровна — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Пиотровский Левон Борисович — д. биол. н., профессор, заведующий лабораторией нанотехнологий отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Potapkin Aleksandr Mikhaylovich — Post-Graduate Student. S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Lebedev Andrei Andreevich — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Leading Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Bychkov Eugeny Rudolfovich — PhD (Biochemistry), Senior Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Gmiro Valery Eugenievich — PhD (Organic Chemistry), Leading Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Litasova Elena Viktorovna — PhD (Organic Chemistry), Senior Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Brusina Maria Alexandrovna — Post-Graduate Student. S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Piotrovskiy Levon Borisovich — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory of Nanotechnologies, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Doct. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.