

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ43913>

Изучение эффектов антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов на модели максимального электрошока у крыс

В.Г. Башкатова¹, С.К. Судаков¹¹Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия

Цель. Изучение влияния антагонистов метаботропных глутаматных (mGlu) рецепторов на развитие судорожного припадка, обусловленного воздействием максимального электрошока (МЭШ), а также содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге крыс.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Вистар (n = 87) массой 180–210 г. В работе использовали методику МЭШ. Селективные антагонисты mGlu рецепторов 1-го и 5-го подтипов вводили за 1 час до процедуры МЭШ. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по уровню вторичных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, используя спектрофотометрический метод.

Результаты. Установлено, что проведение процедуры МЭШ приводило к развитию выраженных клонико-тонических судорожных припадков и более чем трехкратному увеличению уровня продуктов ПОЛ в коре мозга крыс. Обнаружено, что селективный антагонист mGlu 5-го подтипа рецепторов практически полностью купировал тоническую фазу судорог крыс, а также в значительной степени предотвращал интенсификацию процессов ПОЛ, вызванную МЭШ. Тонические судороги наблюдались у 44% экспериментальных животных после введения селективного антагониста рецептора mGlu 1-го подтипа. При этом, этот антагонист также частично уменьшал содержание продуктов ПОЛ, обусловленное воздействием МЭШ.

Заключение. Таким образом, глутаматные рецепторы метаботропного типа вовлечены в механизмы развития судорожных припадков, вызванных воздействием МЭШ у крыс. При этом, наиболее выраженное ослабление конвульсивных проявлений, а также предотвращение повышения уровня продуктов ПОЛ, вызванного процедурой МЭШ, наблюдалось при блокаде mGlu рецепторов 5-го подтипа. Полученные данные подтверждают возможность использования антагонистов метаботропных рецепторов 5-го подтипа как потенциальных антиконвульсантов для лечения эпилепсии с генерализованными судорожными припадками.

Ключевые слова: метаботропные глутаматные рецепторы; максимальный электрошок; тонические судороги; перекисное окисление липидов; крысы

Как цитировать:

Башкатова В.Г., Судаков С.К. Изучение эффектов антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов на модели максимального электрошока у крыс // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29. № 2. С. 193–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ43913>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ43913>

Effects of metabotropic glutamate receptor antagonists on a rat model of maximum electroshock

Valentina G. Bashkatova¹, Sergey K. Sudakov¹¹P.K. Anokhin Scientific Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

AIM: This study aimed to investigate the effect of metabotropic glutamate (mGlu) receptor antagonists on the development of seizure caused by maximum electric shock (MES) and the content of lipid peroxidation (LPO) products in the brain of rats.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were carried out on male Wistar rats (n = 87) with a mass of 180–210 g. In this work, MES was administered. Selective antagonists of I and V subtype mGlu receptors were administered 1 h before MES was administered. Control rats were injected an equivalent amount of saline. The intensity of LPO processes was assessed in terms of the level of secondary products reacting with thiobarbituric acid via a spectrophotometric method.

RESULTS: MES led to the development of pronounced clonic–tonic seizures and increased the level of LPO products in the cerebral cortex of rats by more than threefold. A selective antagonist of subtype V mGlu receptors almost completely stopped the tonic phase of rat seizures and largely prevented the intensification of LPO processes caused by MES. Tonic convulsions were observed in 44% of the experimental animals after the administration of a selective subtype I mGlu receptor antagonist. This antagonist also partially reduced the content of LPO products caused by the effect of MES.

CONCLUSION: Thus, mGlu receptors are involved in the development of MES-induced seizures in rats. The most pronounced weakening of convulsive manifestations and the prevention of an increase in the level of LPO products caused by MES were observed in the block of subtype V mGlu receptors. The obtained data confirmed the possibility of using subtype V metabotropic receptor antagonists as anticonvulsants for the treatment of epilepsy with generalized convulsive seizures.

Keywords: *metabotropic glutamate receptors; maximum electric shock; tonic convulsions; lipid peroxidation; rats*

To cite this article:

Bashkatova VG, Sudakov SK. Effects of metabotropic glutamate receptor antagonists on a rat model of maximum electroshock. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):193–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ43913>

Received: 10.09.2020

Accepted: 11.06.2021

Published: 30.06.2021

Эпилепсия и судорожные расстройства относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Согласно данным ВОЗ, в мире зарегистрировано более 50 млн больных эпилепсией [1]. Недостаточная эффективность существующих противосудорожных лекарственных средств, имеющих, кроме того, многочисленные побочные эффекты, делает актуальным детальное изучение патогенетических механизмов заболевания [2,3].

К настоящему времени не вызывает сомнения участие возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот аспартата и глутамата в механизмах возникновения и развития эпилепсии и судорожных состояний [4]. Так, ранее было показано, что при модельной эпилепсии различной природы агонисты глутаматных ионотропных рецепторов являются конвульсантами, а антагонисты, в свою очередь, – антиконвульсантами [5]. В последние десятилетия особую актуальность приобрели исследования, направленные на выяснение роли метаботропных глутаматных (mGlu) рецепторов при нейротоксических повреждениях мозга, включая и судорожные состояния [6,7]. Показано, что mGlu рецепторы действуют пресинаптически и могут способствовать долговременным изменениям синаптической функции [4]. В ряде исследований выявлено противосудорожное действие модуляторов mGlu рецепторов при экспериментальных судорожных состояниях, вызванных введением различных конвульсивных агентов [7,8].

Однако, в доступной нам литературе удалось обнаружить всего несколько работ, посвященных изучению эффектов mGlu рецепторов различных подтипов при моделировании судорожных припадков, вызванных воздействием максимального электрошока (МЭШ) [9,10]. Судороги, вызванные МЭШ, принято рассматривать как одну из наиболее адекватных экспериментальных моделей эпилепсии. Поскольку не существует экспериментальной модели, абсолютно адекватно отображающей патогенез и развитие эпилепсии, наблюдаемой в условиях клиники, общепринятым подходом считается использование различных по своему генезу моделей судорожных расстройств. Модель МЭШ также широко используется при скрининге новых веществ с потенциальной судорожной активностью [11]. Известно, что высокую противосудорожную активность по этому тесту проявляли вещества типа фенитоина и фенобарбитала [11]. Для указанных препаратов характерна способность избирательно предупреждать фазу тонической экстензии судорожного припадка, возникающего в ответ на супермаксимальную электрическую стимуляцию, когда используется 6-кратная по отношению к пороговой сила тока, что составляет для крыс 150 мА при длительности стимуляции 0,2 с [11]. Обнаружено, что антагонисты ионотропных рецепторов (дизоцилпин, NBQX, LY293558), также обеспечивали существенную защиту от тонической фазы судорожного припадка на модели МЭШ [12].

Однако, установлено, что применение всех указанных веществ сопровождалось развитием ряда негативных побочных эффектов [7].

Связь нейромедиаторной функции глутамата с активацией свободнорадикальных процессов послужила основанием для детального изучения возможной роли этих процессов в патофизиологических механизмах таких состояний, как судорожные расстройства и ишемия мозга [13,14]. В ряде ранее выполненных работ было обнаружено, что модуляция не только N-метил-D-аспартат, но и mGlu рецепторов сопровождается выраженным окислительным стрессом, в том числе и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге экспериментальных животных [15]. Однако, возможная взаимосвязь mGlu рецепторов и процессов ПОЛ в механизмах судорожных состояний, обусловленных воздействием МЭШ, остается до сих пор практически неизученной.

Цель — изучение влияния антагонистов mGlu рецепторов на развитие судорожного припадка, обусловленного воздействием МЭШ, а также содержание продуктов ПОЛ в мозге крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на крысах самцах линии Вистар массой 180–210 г. Опыты были выполнены в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина (протокол №1 от 03 сентября 2005 г.), а также требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Животных содержали в клетках по 4 особи в каждой при свободном доступе к воде и стандартному комбинированному корму. Во избежание влияния суточных ритмов на поведенческие параметры животных все эксперименты проводились в период между 9 и 14 часами при температуре лабораторного помещения $22 \pm 1^\circ\text{C}$.

В работе использовали методику МЭШ (сила тока 150 мА, длительность электростимуляции 0,25 с) [9]. Регистрировали следующие показатели судорожного припадка: появление клонических судорог и полного тонико-экстензорного судорожного припадка с ригидностью задних конечностей (фаза тонической экстензии).

В исследовании были использованы следующие модуляторы mGlu рецепторов: селективный антагонист mGlu рецепторов 5-го подтипа (mGlu5) — *6-метил-2-(фенилэтил) пиридин гидро-хлорид* (MPEP; Merz, Германия) и селективный антагонист mGlu рецепторов 1-го подтипа (mGlu1) (*R*)-*N*-циклогентил-6-(((тетрагидро-2-фурил) метил) амино) метил) тиено [2,3-*d*] пиримидин-4-иламин (YM-230888; R&D system Tocris, Minneapolis,

США). Модуляторы mGlu рецепторов и физиологический раствор вводили крысам однократно внутрибрюшинно (в/б) за 1 час до процедуры МЭШ. Животные, которые не были подвергнуты воздействию МЭШ, получали однократные инъекции исследуемых веществ (в/б) за 1 час до декапитации.

Для проведения исследования животные были разделены на 6 экспериментальных групп:

1-ая группа (контрольная, $n = 12$) — крысы, которым вводили только физиологический раствор (МЕД-ПРО, Россия) в объеме 1 мл на 200 г массы животного;

2-ая группа ($n = 15$) — крысы, которым вводили физиологический раствор за 1 час до процедуры проведения МЭШ;

3-ья группа ($n = 14$) — крысы, которым вводили только селективный антагонист mGlu5 рецепторов МРЕР (20 мг/кг);

4-ая группа ($n = 14$) — крысы, которым вводили селективный антагонист mGlu1 рецепторов YM-230888 (30 мг/кг);

5-ая группа ($n = 16$) — крысы, которым за 1 час до воздействия МЭШ вводили МРЕР (20 мг/кг);

6-я группа ($n = 16$) — крысы, которым за 1 час до воздействия МЭШ вводили YM-230888 (30 мг/кг).

YM-230888 диспергировали с 0,1 мл 10% полисорбата твин 80 (PanReas AppliChem, Darmstadt, Германия), затем доводили до нужного объема физиологическим раствором. МРЕР растворяли в физиологическом растворе. Дозы препаратов были выбраны, исходя из данных литературы и результатов наших предыдущих исследований [16,17].

Для определения содержания в ткани мозга вторичных продуктов ПОЛ животных декапитировали под легким эфирным наркозом спустя 1 час после введения исследуемых веществ в группах, которые не подвергали воздействию МЭШ (группы 1, 2, 3) или на высоте развития судорожного припадка, вызванного МЭШ (группы 4, 5, 6). После декапитации мозг извлекали на лед и быстро выделяли фронтальную кору. Образцы ткани для последующих биохимических исследований хранили в жидком азоте. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по уровню продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, используя общепринятый спектрофотометрический метод [18]. К взвешенному образцу ткани мозга добавляли 10-кратное количество охлажденного физиологического раствора, затем гомогенизировали в гомогенизаторе «стекло-тефлон» (0,2 мм) при скорости вращения пестика 3000 об/мин. Из полученной взвеси отбирали 200 мкл гомогената и помещали в пробирку с притертой пробкой. Контрольная проба содержала 200 мкл физиологического раствора. К пробам последовательно добавляли 0,2 мл 45% раствора додецила сульфата натрия (Merck, Германия), по 1,5 мл 20% уксусной кислоты (НеваРеактив, Россия) и 8% раствора тиобарбитуровой кислоты

(Sigma-Aldrich, Steinheim, Германия) соответственно, а затем доводили объем каждой пробы до 4 мл дистиллированной водой. Смесь инкубировали на водяной бане при 95°C в течении 60 мин, после чего пробы охлаждали и центрифугировали 10 мин при 4000 g в центрифуге Armed CN90-1S. Оптическую плотность полученных образцов определяли на спектрофотометре Aminco DW 2000 (США) при длине волны 532 нм. Поглощение образцов интерполировали на стандартные кривые концентрации ТБКРП (ТБК-реагирующие продукты – продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой), нмоль/г ткани.

Результаты обрабатывали с помощью пакетов программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США), Excel (Microsoft Office 2019, США) и программного обеспечения Bio-Plex Manager (версия 4.1). Полученные данные выражены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего. Так как групповые выборки данных не подчинялись закону нормального распределения, для проведения сравнительного статистического анализа применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате наших исследований установлено, что проведение процедуры МЭШ (сила тока 150 мА, длительность электростимуляции 0,2 с) приводило к развитию у 100% животных ярко выраженных судорожных клонико-тонических припадков, заканчивающихся у 93% крыс фазой тонической экстензии задних конечностей. Показано, что при введении антагонистов mGlu рецепторов МРЕР (20 мг/кг, в/б) или YM-230888 (30 мг/кг, в/б) без воздействия МЭШ у крыс практически не отмечалось судорожных проявлений (табл. 1). Обнаружено, что селективный антагонист mGlu5 рецепторов МРЕР в дозе 20 мг/кг, введенный за 1 час до процедуры МЭШ, практически полностью купировал тоническую фазу судорог. Так, при воздействии МЭШ фаза тонической экстензии была зарегистрирована только у 12% животных этой группы по сравнению с 93% крыс, получавших физиологический раствор ($p < 0,01$, табл. 1). МРЕР в указанной дозе до процедуры МЭШ также приводил к выраженному уменьшению числа животных, у которых отмечались клонические судороги ($p < 0,05$, табл. 1). В свою очередь, на модели МЭШ при введении селективного антагониста mGlu1 рецепторов YM-230888 в дозе 30 мг/кг тонические судороги, отмечались у 44% экспериментальных животных против 93% у животных, которым вводили физиологический раствор ($p < 0,05$, табл. 1). При этом ингибирование mGlu1 рецепторов также приводило к достоверному снижению количества животных, у которых отмечался клонический компонент судорожного припадка ($p < 0,05$, табл. 1).

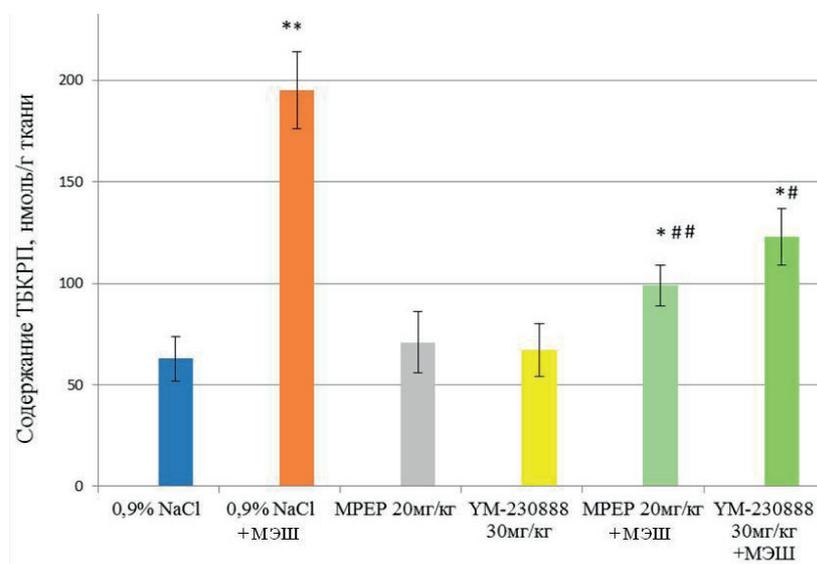
Таблица 1. Влияние антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов на развитие судорожного припадка, вызванного максимальным электрошоком у крыс Вистар

Группы животных	Номер группы	Всего, n	Клонические судороги		Тонические судороги	
			n	%	n	%
Контроль 0,9% NaCl	1	12	0	0	0	0
0,9% NaCl + максимальный электрошок	2	15	15***	100	14**	93
МРЕР 20 мг/кг	3	14	0	0	0	0
УМ-230888 30 мг/кг	4	14	1	7	0	0
МРЕР 20 мг/кг + максимальный электрошок	5	16	4*,#	25	2*,##	12
УМ-230888 30 мг/кг + максимальный электрошок	6	16	10*,##	63	7*,#	44

Примечание: n — число животных в группе; * — отличие по сравнению с группой контроля (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$); # — отличие по сравнению с группой МЭШ (# — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$)

При исследовании интенсивности свободнорадикальных процессов выявлено, что проведение процедуры МЭШ сопровождалось более, чем трехкратным увеличением концентрации продуктов ПОЛ в коре мозга крыс по сравнению с таковым в контрольной группе животных (195 ± 19 и 63 ± 11 нмоль/г соответственно, $p < 0,001$). Введение антагонистов mGlu рецепторов (МРЕР, 20 мкг/кг и УМ-230888, 10 мг/кг) без воздействия МЭШ не вызывало значимых изменений уровня ТБКРП продуктов в коре мозга крыс по сравнению с контрольной группой. Установлено, что введение МРЕР за 1 час до судорожного агента в значительной степени, но не полностью предотвращало увеличение содержания продуктов ПОЛ, вызванную МЭШ (рис. 1, $p < 0,01$). Селективный антагонист mGlu1 рецепторов УМ-230888 также частично уменьшал интенсификацию процессов ПОЛ, обусловленную воздействием МЭШ (рис. 1, $p < 0,05$).

Таким образом, в результате исследований установлено, что глутаматные рецепторы метаботропного типа (mGluR1 и mGluR5) вовлечены в механизмы развития судорожных припадков, вызванных процедурой МЭШ. В настоящее время не вызывает сомнения, что в основе развития эпилепсии и судорожных расстройств лежит дисбаланс между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией [4]. Однако, на сегодняшний день в клиническую практику для лечения судорожных состояний внедрены несколько препаратов, влияющих на тормозную (ГАМК — γ -Аминомасляная кислота) нейротрансмиттерную систему [19]. При этом, попытки создания противосудорожных препаратов, действие которых направлено непосредственно на модуляцию активности глутаматных рецепторов, оказались малопродуктивными [5]. Это странно, но одним из возможных объяснений является то обстоятельство, что ранее разработка противосудорожных

**Рис. 1.** Влияние антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов на содержание продуктов перекисного окисления липидов в коре мозга крыс на модели максимального электрошока.

Примечание: * — по сравнению с контрольной группой, # — по сравнению с группой МЭШ (* и # — $p < 0,05$; ** и ## — $p < 0,01$).

средств была нацелена на синтез молекул, которые блокируют ионотропные рецепторы глутамата. Эти рецепторы обеспечивают быструю возбуждающую синаптическую передачу в ЦНС, но оказывают ряд серьезных побочных эффектов [6]. Решение проблемы клинического применения лигандов глутаматных рецепторов лежит, по-видимому, в использовании модуляторов неионотропных глутаматных рецепторов [6]. Так, показано, что антагонисты mGlu1 и mGlu5 рецепторов ослабляют возбуждающий эффект глутамата путем функциональной модуляции N-метил-D-аспартат подтипа глутаматных рецепторов на модели судорог, вызванных введением этанола [7]. В наших ранее выполненных экспериментах было обнаружено [16], что блокада mGlu1 рецепторов полностью предотвращала как развитие аудиогенных судорог, так и интенсификацию процессов ПОЛ в мозге мышей DBA/2 в ответ на звуковое воздействие, в то время как активация этих рецепторов вызывала увеличение интенсивности судорожных проявлений и усиление образования продуктов ПОЛ в мозге мышей с генетически обусловленной эпилепсией [16]. При изучении возможной взаимосвязи процессов ПОЛ и модуляции mGlu рецепторов на модели судорожного припадка, вызванного процедурой МЭШ, было обнаружено, что антагонист mGlu5 рецепторов МРЕР почти полностью подавлял развитие тонической экстензии и, в значительной степени, предотвращал интенсификацию процессов ПОЛ. Следует отметить, что антагонист mGlu1 рецепторов YM-230888 в условиях данной модели также, хотя и в меньшей степени, предупреждал развитие тонических судорог, а также усиление образования продуктов ПОЛ в коре мозга крыс. Полученные результаты свидетельствуют об ингибирующем влиянии антагонистов mGlu рецепторов на интенсификацию процессов ПОЛ в мозге крыс. В литературе имеются данные об антиконвульсантной активности препаратов с антиоксидантным механизмом действия,

таких как мексидол [20] и мелатонин [14]. Суммируя полученные нами результаты и данные литературы можно предположить, что снижение активности процессов ПОЛ является необходимым звеном в механизмах действия препаратов с антиконвульсантной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, глутаматные рецепторы метаболитического типа (mGluR1 и mGluR5) вовлечены в механизмы развития судорожных припадков, вызванных воздействием максимальным электрошоком у крыс. При этом наиболее выраженное ослабление конвульсивных проявлений на модели максимального электрошока отмечалось при блокаде mGlu5 рецепторов, тогда как ингибирование mGlu1 рецепторов было менее эффективно. Установлено, что введение антагонистов mGlu5 и mGlu1 рецепторов частично предотвращало повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов, обусловленное воздействием максимального электрошока в коре мозга крыс.

Полученные данные подтверждают возможность использования антагонистов метаболитических рецепторов 5-го подтипа как потенциальных противоэпилептических средств при генерализованных судорожных припадках.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Бюджет Научно-исследовательского института нормальной физиологии им. П.К. Анохина.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Башкатова В.Г. — сбор и обработка материала, концепция исследования, написание текста, Судяков С.К. — дизайн исследования, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan A.U., Akram M., Daniyal M., et al. Awareness and current knowledge of epilepsy // *Metabolic Brain Disease*. 2020. Vol. 35, № 1. P. 45-63. doi: 10.1007/s11011-019-00494-1
2. Amengual-Gual M., Sánchez Fernández I., Wainwright M.S. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus // *Seizure*. 2019. Vol. 68, P. 79-88. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.004
3. Sills G.J., Rogawski M.A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs // *Neuropharmacology*. 2020. Vol. 168. P. 107966. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966
4. Meldrum B. Status epilepticus: the past and the future // *Epilepsia*. 2007. Vol. 48, Suppl. 8. P. 33-34. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01343.x
5. Hanada T. Iontropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 464. doi: 10.3390/biom10030464
6. Sebastianutto I., Cenci M.A. mGlu receptors in the treatment of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia // *Current Opinion in Pharmacology*. 2018. Vol. 38. P. 81-89. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.003
7. Celli R., Santolini I., Van Luijtelaar G., et al. Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2019. Vol. 23, № 4. P. 341-351. doi: 10.1080/14728222.2019.1586885
8. Kotlinska J.H., Bochenski M., Danysz W. The role of group I mGlu receptors in the expression of ethanol-induced conditioned place preference and ethanol withdrawal seizures in rats // *European Journal of Pharmacology*. 2011. Vol. 670, № 1. P. 154-161. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.025
9. Cavarsan C.F., Matsuo A., Blanco M.M., et al. Maximal electroshock-induced seizures are able to induce Homer1a mRNA expression but not pentylentetrazole-induced seizures // *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol.

44. P. 90-95. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.034
10. Robbins M.J., Starr K.R., Honey A., et al. Evaluation of the mGlu8 receptor as a putative therapeutic target in schizophrenia // *Brain Research*. 2007. Vol. 1152. P. 215-227. doi: 10.1016/j.brainres.2007.03.028
11. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs // *Neurochemical Research*. 2017. Vol. 42, № 7. P. 1873-1888. doi: 10.1007/s11064-017-2222-z
12. Barton M.E., Peters S.C., Shannon H.E. Comparison of the effect of glutamate receptor modulators in the 6 Hz and maximal electroshock seizure models // *Epilepsy Research*. 2003. Vol. 56, № 1. P. 17-26. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2003.08.001
13. Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Кошелев В.Б., и др. Семак предупреждает повышение генерации оксида азота в мозге крыс, обусловленное неполной глобальной ишемией // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001. Т. 64, № 2. С. 31-34.
14. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin // *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2016. Vol. 35. № 4. P. 365-374. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399
15. Bratek E., Ziembowicz A., Bronisz A., et al. The activation of group II metabotropic glutamate receptors protects neonatal

- rat brains from oxidative stress injury after hypoxia-ischemia // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 7. P. e0200933. doi: 10.1371/journal.pone.0200933
16. Башкатова В.Г., Судаков С.К., Праст Н. Антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов предупреждают развитие аудиогенных судорог // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 159, № 1. С. 4-6.
17. Kohara A., Nagakura Y., Kiso T., et al. Antinociceptive profile of a selective metabotropic glutamate receptor 1 antagonist YM-230888 in chronic pain rodent models // *European Journal of Pharmacology*. 2007. Vol. 571, № 1. P. 8-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.05.030
18. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Analytical Biochemistry*. 1979. Vol. 95, № 2. P. 351-358. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3
19. Palma E., Ruffolo G., Cifelli P., et al. Modulation of GABAA Receptors in the Treatment of Epilepsy // *Current Pharmaceutical Design*. 2017. Vol. 23, № 37. P. 5563-5568. doi: 10.2174/1381612823666170809100230
20. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 4. С. 81-87. doi: 10.17116/jnevro202012004181

REFERENCES

1. Khan AU, Akram M, Daniyal M, et al. Awareness and current knowledge of epilepsy. *Metabolic Brain Disease*. 2020;35(1):45-63. doi: 10.1007/s11011-019-00494-1
2. Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:79-88. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.004
3. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966
4. Meldrum B. Status epilepticus: the past and the future. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 8):33-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01343.x
5. Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*. 2020;10(3):464. doi: 10.3390/biom10030464
6. Sebastianutto I, Cenci MA. mGlu receptors in the treatment of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018;38:81-9. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.003
7. Celli R, Santolini I, Van Luitelaar G, et al. Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2019;23(4):341-51. doi: 10.1080/14728222.2019.1586885
8. Kotlinska JH, Bochenski M, Danysz W. The role of group I mGlu receptors in the expression of ethanol-induced conditioned place preference and ethanol withdrawal seizures in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2011. 670(1):154-61. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.025
9. Cavarsan CF, Matsuo A, Blanco MM, et al. Maximal electroshock-induced seizures are able to induce Homer1a mRNA expression but not pentylentetrazole-induced seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2015;44:90-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.034
10. Robbins MJ, Starr KR, Honey A, et al. Evaluation of the mGlu8 receptor as a putative therapeutic target in schizophrenia. *Brain Research*. 2007;1152:215-27. doi: 10.1016/j.brainres.2007.03.028
11. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochemical Research*. 2017;42(7):1873-88. doi: 10.1007/s11064-017-2222-z
12. Barton ME, Peters SC, Shannon HE. Comparison of the effect of glutamate receptor modulators in the 6 Hz and maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Research*. 2003;56(1):17-26. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2003.08.001
13. Fadyukova OE, Kuzenkov VS, Koshelev VB, et al. Semax prevents from the excess nitric oxide production caused by incomplete global ischemia in rat brain. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2001;64(2):31-4. (In Russ).
14. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2016;35(4):365-74. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399
15. Bratek E, Ziembowicz A, Bronisz A, et al. The activation of group II metabotropic glutamate receptors protects neonatal rat brains from oxidative stress injury after hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200933. doi: 10.1371/journal.pone.0200933
16. Bashkatova VG, Sudakov SK, Prast H. Antagonists of metabotropic glutamate receptors prevent the development of audiogenic seizures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;159(1):A001. (In Russ). doi: 10.1007/s10517-015-2874-0
17. Kohara A, Nagakura Y, Kiso T, et al. Antinociceptive profile of a selective metabotropic glutamate receptor 1 antagonist YM-230888 in chronic pain rodent models. *European Journal of Pharmacology*. 2007;571(1):8-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.05.030
18. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 1979;95(2):351-8. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3
19. Palma E, Ruffolo G, Cifelli P, et al. Modulation of GABAA Receptors in the Treatment of Epilepsy. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(37):5563-8. doi: 10.2174/1381612823666170809100230
20. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-7. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro202012004181

ОБ АВТОРАХ

***Валентина Германовна Башкатова** — д.б.н., в.н.с. лаборатории физиологии подкрепления, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-5973>
e-mail: v.bashkatova@nphys.ru

Сергей Константинович Судаков — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор, зав. лабораторией физиологии подкрепления, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9485-3439>

AUTHORS INFO

***Valentina G. Bashkatova** — MD, Dr.Sci.(Biol.), Leading Researcher of the Reinforcements Physiology Laboratory, P.K. Anokhin Scientific Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-5973>
e-mail: v.bashkatova@nphys.ru

Sergey K. Sudakov – MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Director, Head of the Reinforcements Physiology Laboratory, P.K. Anokhin Scientific Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9485-3439>