

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 615.21+612.014

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА ПИРИДИНА
(ГИЖ-298) И ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СТРУКТУРАХ
МОЗГА МЫШЕЙ В ТЕСТЕ МАКСИМАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОШОКА

© 2024 г. В. Б. Наркевич¹*, С. А. Литвинова¹, К. А. Касабов^{1,2},

А. А. Яковлева¹, В. С. Кудрин¹, Т. А. Воронина¹

¹ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

*E-mail: narvik@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.11.2023 г.

После доработки 10.11.2023 г.

Принята к публикации 11.11.2023 г.

Изучено влияние противоэпилептического соединения ГИЖ-298 и препарата сравнения вальпроата натрия (ВН) на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот во фронтальной коре, гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе мозга мышей на модели генерализованного тонико-клонического припадка, вызванного электрошоком (МЭШ). Показано, что после нанесения МЭШ (через 5 мин) наблюдается снижение уровней возбуждающих аминокислот — аспартата (на 20.8%) в гипоталамусе и глутамата (на 16.7%) в гиппокампе и тормозных аминокислот — глицина, ГАМК, таурина (в среднем на 16–20%) в этих структурах, что свидетельствует об истощении аминацидгергической нейротрансмиссии. ВН в дозе, вызывающей противосудорожный эффект (200 мг/кг/внутрижелудочно), противодействует МЭШ-индуцированному снижению содержания ГАМК и соотношения ГАМК/глутамат в гипоталамусе. В гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе ВН вызывает равнозначное снижение содержания аспартата как в интактной группе мышей, так и у мышей после судорог. ГИЖ-298 (60 мг/кг/внутрижелудочно) в гипоталамусе препятствует вызванному МЭШ снижению соотношения ГАМК/глутамат и уровней ГАМК, глицина и таурина.

Ключевые слова: ГИЖ-298, максимальный электрошок, глутамат, аспартат, ГАМК, вальпроат натрия, гипоталамус, мыши, ВЭЖХ

DOI: 10.31857/S1027813324020084, EDN: ETBVUJ

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой объем данных об участии различных нейромедиаторных систем мозга в развитии судорожных состояний. Установлено, что ведущая роль в патогенезе судорожных расстройств принадлежит системам аминацидгергической нейротрансмиссии: возбуждающей, нейромедиаторами которой являются глутамат и аспартат, и тормозной, использующей в качестве нейротрансмиттеров гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глицин [1–4]. Нарушения баланса тормозной и возбуждающей систем приводят к чрезмерной активации ионотропных глутаматных рецепторов NMDA- и AMPA-подтипов. Показано значительное увеличение количества ионотропных NMDA-рецепторов методом ПЭТ в мозге больных эпилепсией, а также у животных в ряде экспериментальных моделей эпилепсии.

Данное возрастание сопровождается изменением субъединичного состава рецептора, в основном за счет увеличения кальций-проницаемых субъединиц [5, 6]. Одновременно с этим изменяются характеристики метаболитных глутаматных рецепторов II типа (mGluRII), расположенных на пресинаптической мембране и контролирующей активность глутаматергических синапсов [7, 8]. Подобные количественные и качественные перестройки ионотропных и метаболитных глутаматных рецепторов приводят к повышению интенсивности глутаматергической сигнализации, делая ткани мозга более возбудимыми. При развитии некоторых форм эпилепсии происходит избирательная гибель ГАМКергических тормозных нейронов, что ведет к повышению возбудимости контролируемых ими нервных тканей [9]. Таким образом, снижение или полная утрата ГАМКергического ингибирования при нарушенном балансе

регулирующих возбудимость глутаматергических рецепторов увеличивает вероятность генерации возбуждающих постсинаптических потенциалов и синхронизации разрядов и, следовательно, индуцирует эпилептогенез.

В предыдущих исследованиях было установлено, что соединение ГИЖ-298 (оксалат О-2-морфолинэтилоксим 4-бензоилпиридина), синтезированное в Отделе химии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, проявляет противоэпилептическое действие на моделях хронической фокальной эпилепсии и эпилептического статуса, вызванного нейротоксином гомоцистеина тиолактоном, у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом [10, 11]. Установлен механизм его противосудорожного действия, основанный на способности восстанавливать количество рецепторов D_2 на мембранах стриатума мышей, сниженное в результате нанесения МЭШ. При этом ГИЖ-298 не оказывает влияния на нарушенный судорогами баланс NMDA- и mGluRII-рецепторов в мозге животных [12].

Целью данного исследования явилось изучение участия возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга мышей в механизме антиконвульсивного действия ГИЖ-298 и вальпроата натрия в условиях судорог, вызванных МЭШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте были использованы белые беспородные мыши-самцы, массой 20–26 г, полученные из питомника “Столбовая” ФГБНУ НЦБМТ (Московская область) ФМБА России. Животные содержались в соответствии с межгосударственными стандартами ГОСТ 33215—2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур” (переиздание) и ГОСТ 33216—2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами” (переиздание).

В эксперименте использован ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг; контрольные животные получали физиологический раствор; в качестве препарата сравнения использовали вальпроат натрия (ВН) в дозе 200 мг/кг. Исследуемые соединения вводили внутривенно, однократно, за 40 мин до проведения максимального электросудорожного шока (МЭШ). Тест МЭШ проводили с помощью установки Rodent Shocker RS 221 (Harvard Apparatus, GmbH), согласно методическим рекомендациям [13]. Электростимуляцию осуществляли разрядом тока с заданными параметрами (50 Н, 250 В, 11–12 мА, продолжительность 0.3 с) с помощью специальных корнеальных электродов,

смоченных физиологическим раствором и наложенных на глазные яблоки мышей, в результате которой у животных развивались генерализованные судорожные приступы. Использовали балльную систему оценки выраженности судорог: 0 — отсутствие реакций; 1 — клонус без потери рефлекса переверачивания; 2 — клонус с потерей рефлекса переверачивания; 3 — клонико/тонические судороги; 4 — клонико/тонические судороги с гибелью.

Животные были разделены на шесть групп (количество животных в группе указано в скобках): 1 — контроль ($n = 9$); 2 — контроль МЭШ ($n = 9$); — ВН ($n = 9$); 4 — ВН + МЭШ ($n = 9$); 5 — ГИЖ-298 ($n = 9$); 6 — ГИЖ-298 + МЭШ ($n = 9$).

Мышей через 5 мин после нанесения МЭШ декапитировали и на льду извлекали структуры мозга: фронтальная кора (ФК), гипоталамус (ГПТ), стриатум, гиппокамп (ГПК).

Определение содержания тормозных (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающих (аспартат, глутамат) нейромедиаторных аминокислот проводили методом ВЭЖХ/ФД согласно модифицированной методике [14]. Перед анализом ткань гомогенизировали в 1 мл 0.1 н HClO_4 замороженные в жидком азоте и взвешенные биологические пробы в 5 мл гомогенизаторе тефлон-стекло. Затем образцы центрифугировали при 10000 об/мин в течение 15 мин. К 0.025 мл супернатанта добавляли 0.05 мл 0.1 н NaOH и 0.025 мл ортофталевого реагента для запуска реакцию дериватизации. Через 20 мин 20 мкл полученного деривата подвергали хроматографическому разделению. ГАМК, аспартат, глутамат, таурин, глицин в начальной концентрации 1.0 мкМ/мл в 0.1 н HClO_4 использовали в качестве стандартной смеси для калибровки. Регистрацию продуктов разделения проводили на хроматографе с флуоресцентным детектором Agilent 1100 (США) с аналитической колонкой HYPERSIL ODS (4.6×250 мм, 5 мкм) (длина волны возбуждения — 230 нм, длина волны испускания — 392 нм). Подвижная фаза для определения нейромедиаторных аминокислот состояла из 0.06 М $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.0032 М Na_2HPO_4 , 0.025 мМ ЭДТА и 1.24 мМ CH_3OH , pH = 5.6 [14]. Скорость подвижной фазы составляла 1.5 мл/мин. Регистрация образцов проводилась с применением аппаратно-программного комплекса Agilent ChemStation v.B.04.02

Статистическую обработку полученных данных проводили после проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро—Уилка, используя Excel Stat 2014, Statistica 10. Достоверность отличий между группами определяли методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим post-hoc-тестом Ньюмана—Кейлса. Данные, измеренные в бинарных шкалах, обрабатывали с помощью критерия точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений. Во всех случаях результаты считали

статистически значимыми при $p < 0.05$. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Данные по противосудорожному эффекту веществ обрабатывали с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Краскелу—Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Максимальный электрошок (МЭШ) вызывал развитие клонико-тонических судорог у 89% мышей в контрольной группе, получивших физиологический раствор. ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг при пероральном введении препятствовал развитию тонических судорог, уменьшая количество животных с тонической экстензией конечностей до 11% и снижая средний балл интенсивности судорог до 1.56 (в контроле — 3.17). ВН (200 мг/кг) при пероральном введении предотвращал развитие тонической фазы судорог у 78% мышей, снижая выраженность судорожных проявлений до 2.3 балла (табл. 1).

Исследование нейрохимических изменений в мозге контрольных животных, получавших физиологический раствор, проведено через 5 мин после проведения МЭШ и развития тонико-клонических судорог. Установлено, что в ФК и стриатуме процедура МЭШ не вызвала каких-либо изменений содержания нейротрансмиттерных аминокислот (табл. 2—4). В гипоталамусе отмечалось снижение уровней аспартата (на 20.8%), глицина (на 16.8%), ГАМК (на 20.3%) и соотношения ГАМК/глутамат (на 15.5%), а также наблюдалась тенденция к уменьшению содержания таурина (см. табл. 3). В гиппокампе процедура МЭШ вызывала уменьшение концентрации глутамата (на 16.7%), глицина (на 16.1%) и таурина (на 20.1%) (табл. 5).

В ФК мышей, предварительно получавших ВН, как подвергавшихся МЭШ, так и тех, которым не наносилось электрошоковое воздействие, не отмечалось статистически достоверных изменений уровней аминокислот (см. табл. 2). ВН вызывала снижение содержания аспартата в трех структурах мозга: в стриатуме (на 26.3%), гипоталамусе (на 18.9%) и гиппокампе (на 35.3%) (см. табл. 3—5). Предварительное введение ВН перед МЭШ

Таблица 1. Влияние ГИЖ-298 (60 мг/кг) на интенсивность судорог, вызванных МЭШ, в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг)

Группа животных	Доза, мг/кг /внутри	Выраженность судорожных реакций в баллах	% животных с тонической экстензией конечностей
Контроль МЭШ	—	3.17 ± 0.16	89 (8/9)
ВН + МЭШ	200	2.33 ± 0.27*	22 (2/9)*
ГИЖ-298 + МЭШ	60	1.56 ± 0.28**	11 (1/9)**

Примечание: *При $p < 0.05$. **При $p < 0.01$ — достоверность отличий относительно группы контроля с МЭШ.

Таблица 2. Эффекты ГИЖ-298 на содержание нейротрансмиттерных аминокислот во фронтальной коре в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспартат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/Глутамат
Контроль	16.681 ± 1.615	20.544 ± 1.526	0.986 ± 0.067	4.924 ± 0.181	0.821 ± 0.078	0.042 ± 0.005
ВН	18.396 ± 2.683	24.793 ± 2.028	1.939 ± 1.00	5.597 ± 0.956	1.724 ± 0.912	0.056 ± 0.021
ГИЖ-298	13.291 ± 1.65	17.075 ± 1.23	0.780 ± 0.05*	4.170 ± 0.17*	0.623 ± 0.05	0.041 ± 0.00
МЭШ	14.292 ± 1.347	17.35 ± 1.367	0.877 ± 0.128	4.569 ± 0.349	0.925 ± 0.128	0.052 ± 0.004
ВН + МЭШ	17.071 ± 1.978	21.801 ± 1.869	0.868 ± 0.053	5.019 ± 0.395	1.064 ± 0.109	0.051 ± 0.006
ГИЖ-298+ МЭШ	15.871 ± 1.09	17.374 ± 1.08	0.733 ± 0.02	4.180 ± 0.27	0.854 ± 0.06	0.052 ± 0.01

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$.

Таблица 3. Эффекты ГИЖ-298 на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в гипоталамусе в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспаргат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/ Глутамат
Контроль	12.026 ± 0.469	14.476 ± 0.583	1.469 ± 0.046	2.829 ± 0.164	2.331 ± 0.128	0.161 ± 0.006
ВН	9.757 ± 0.335*	15.445 ±0.492	1.568 ± 0.076	2.991 ± 0.200	2.664 ± 0.187	0.172 ± 0.009
ГИЖ-298	12.600 ± 0.48	15.911 ± 0.50	1.492 ± 0.08	3.130 ± 0.18	2.349 ± 0.15	0.152 ± 0.01
МЭШ	9.529 ± 0.281*	13.632 ± 0.343	1.251 ± 0.049*	2.421 ± 0.139	1.858 ± 0.082*	0.136 ± 0.004*
ВН + МЭШ	8.932 ± 0.847	14.935 ± 0.346	1.472 ± 0.122	2.755 ± 0.216	2.437 ± 0.222#	0.162 ± 0.008#
ГИЖ-298 + МЭШ	11.834 ± 0.46#	15.375 ± 0.69	1.634 ± 0.11#	3.359 ± 0.25#,*	2.590 ± 0.19#,*	0.167 ± 0.01#

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$. #Достоверность различий по сравнению с группой мышей, получавшей МЭШ, при $p < 0.05$.

Таблица 4. Эффекты ГИЖ-298 на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в стриатуме в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспаргат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/ Глутамат
Контроль	11.350 ± 0.630	17.202 ± 0.977	1.084 ± 0.064	7.495 ± 0.394	1.504 ± 0.009	0.088 ± 0.004
ВН	8.360 ± 0.680*	17.062 ± 1.011	1.158 ± 0.101	7.404 ± 0.681	1.459 ± 0.104	0.087 ± 0.005
ГИЖ-298	10.160 ± 0.64	16.943 ± 0.61	1.158 ± 0.09	8.887 ± 0.73	1.801 ± 0.16	0.111 ± 0.01
МЭШ	11.348 ± 0.377	15.702 ± 0.449	1.082 ± 0.046	7.191 ± 0.331	1.505 ± 0.049	0.097 ± 0.005
ВН + МЭШ	8.529 ± 0.346#	15.295 ± 0.448	1.072 ± 0.062	6.771 ± 0.394	1.565 ± 0.098	0.103 ± 0.007
ГИЖ-298 + МЭШ	10.578 ± 0.56	15.178 ± 0.39	1.055 ± 0.04	6.956 ± 0.32	1.677 ± 0.15	0.110 ± 0.01

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$. #Достоверность различий по сравнению с группой мышей, получавшей МЭШ, при $p < 0.05$.

препятствовало снижению уровней ГАМК и соотношения ГАМК/глутамат в гипоталамусе (см. табл. 3).

ГИЖ-298 в ФК снижал содержание глицина и таурина у интактных мышей (см. табл. 2). В гипоталамусе ГИЖ-298 препятствовал вызванному МЭШ снижению содержания аспартата, глицина, таурина и ГАМК, восстанавливая баланс ГАМК/глутамат (см. табл. 3). При этом уровни ГАМК и таурина были значимо выше значений

контрольной группы животных без МЭШ. В стриатуме и гиппокампе эффектов ГИЖ-298 ни на один из исследуемых показателей не наблюдалось (см. табл. 4 и 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время механизмы действия многих антиконвульсантов связывают с их воздействием

Таблица 5. Эффекты ГИЖ-298 (60 мг/кг) на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в гиппокампе в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспарат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/ Глутамат
Контроль	10.313 ± 0.379	18.402 ± 0.400	1.152 ± 0.039	5.848 ± 0.142	1.197 ± 0.064	0.065 ± 0.004
ВН	6.675 ± 0.638*	15.225 ± 1.376	0.949 ± 0.109	4.704 ± 0.530	1.092 ± 0.117	0.071 ± 0.003
ГИЖ-298	9.394 ± 0.59	17.693 ± 0.80	1.060 ± 0.04	5.602 ± 0.17	1.265 ± 0.04	0.072 ± 0.00
МЭШ	9.071 ± 0.560	15.322 ± 0.922*	0.966 ± 0.057*	4.637 ± 0.301*	1.095 ± 0.060	0.072 ± 0.003
ВН + МЭШ	6.344 ± 0.652 [#]	14.370 ± 1.568	0.858 ± 0.103	4.649 ± 0.565	1.123 ± 0.131	0.077 ± 0.003
ГИЖ-298 + МЭШ	9.244 ± 0.43	15.467 ± 0.86	0.972 ± 0.06	4.934 ± 0.36	1.156 ± 0.08	0.078 ± 0.00

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$. [#]Достоверность различий по сравнению с группой мышей, получавшей МЭШ, при $p < 0.05$.

на содержание тормозных аминокислот, в первую очередь ГАМК. В частности, было показано, что вальпроевая кислота вызывает увеличение содержания ГАМК в структурах мозга [15] и высказано предположение, что наблюдавшийся эффект реализуется путем увеличения активности глутаматдекарбоксилазы — основного фермента, лимитирующего синтез ГАМК [16]. Согласно другой гипотезе вальпроевая кислота усиливает нейрональную чувствительность к ГАМК [17]. Современными методами молекулярной генетики было выявлено, что основными мишенями вальпроевой кислоты являются субъединицы рецептора ГАМК-А, в частности $\beta 2$ - субъединица. Показано, что клонированный вариант рецептора $\beta 2L51M$ при нанесении судорожного разряда снижает величину стимулированных ГАМК электрических потоков, а введение вальпроевой кислоты на этом фоне усиливает амплитуду и частоту токов [18]. Существуют убедительные доказательства вовлеченности глутаматергической системы в механизме действия антиконвульсантов. К числу антиконвульсантов, способных подавлять высвобождение глутамата и аспартата, вызванное МЭШ, относится ламотриджин, широко используемый в клинике судорожных расстройств [19].

Известно, что нанесение МЭШ вызывает высвобождение возбуждающих аминокислот (в частности, глутамата) в структурах мозга на пике судорожных реакций [3]. В наших исследованиях через

5 мин после МЭШ наблюдается снижение уровней возбуждающих аминокислот — аспартата (на 20.8%) в гипоталамусе и глутамата (на 16.7%) в гиппокампе и снижение тормозных аминокислот — глицина, ГАМК, таурина в среднем на 16—20%, что свидетельствует об истощении аминацидэргической нейротрансмиттерной системы в данных структурах.

Противосудорожное действие ГИЖ-298 при однократном введении в дозе 60 мг/кг сопровождается полным восстановлением содержания тормозных аминокислот глицина, таурина и ГАМК в гипоталамусе и баланса соотношения ГАМК/глутамат. ГИЖ-298 также препятствует вызванному судорогами истощению аспартата в гипоталамусе и глутамата в гиппокампе. Действие вальпроата натрия при однократном введении в дозе 200 мг/кг в условиях теста МЭШ было направлено на восстановление содержания ГАМК и соотношение ГАМК/глутамат в гипоталамусе, что согласуется с данными литературы [16]. Кроме того, вальпроат натрия снижает возбудимость нервной системы у интактных животных за счет уменьшения уровней аспартата в гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе. Это согласуется с данными Morland и соавт., наблюдавшими значительное снижение содержания аспартата (на 63—68%) в окончаниях возбуждающих нервов через 30 мин после введения вальпроевой кислоты [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что после судорожного припадка, вызванного МЭШ, наблюдается снижение уровней тормозных аминокислот ГАМК и глицина в гипоталамусе, таурина и глицина в гиппокампе и нарушается баланс ГАМК/глутамат в гипоталамусе. ГИЖ-298 оказывает выраженное противосудорожное действие и восстанавливает нарушенный баланс ГАМК/глутамат, а также содержание тормозных аминокислот ГАМК, таурина и глицина в гипоталамусе. Противосудорожный эффект вальпроата натрия сопровождается восстановлением содержания в тканях гипоталамуса ГАМК и соотношения ГАМК/глутамат, при этом наблюдается снижение синтеза возбуждающей аминокислоты аспартата в стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках бюджетной тематики ФГБНУ “НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова” (тема FGFG-2022-0004 “Поиск и разработка новых фармакологических средств лечения эпилепсии, расстройств аутистического спектра и болезни Паркинсона”).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с протоколом Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств”. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова” (протокол № 7 от 7 июня 2022 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раевский К.С., Георгиев В.П. // Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. М.: Медицина, 1986. 240 с.
2. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Кудрин В.С., Маликова Л.А., Косачева Е.С., Вицкова Г.Ю., Семюхина А.Ф., Федотова И.Б. // Нейрохимия. 1995. Т. 12. № 4. С. 47–54.
3. Meldrum B.S. // J. of Nutrition. 2000. V. 130. P. 1007S–1015S.
4. Platt S. // Vet J. 2007. V. 173. P. 278–286. DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.11.007.
5. Wasterlain C.G., Naylor D.E., Liu H., Niquet J., Baldwin R. // Epilepsia. 2013. V. 54. Suppl 6. P. 78–80. DOI: 10.1111/epi.12285.
6. Kapur J. // Epilepsia Open. 2018. V. 3 (Suppl 2). P. 165–168. DOI: 10.1002/epi4.12270.
7. Garrido-Sanabria E.R., Otalora L.F., Arshadman-sab M.F., Herrera B., Francisco S., Ermolinsky B.S. // Brain Res. 2008. V. 1240. P. 165–176. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.08.084.
8. Bocchio M., Lukacs I., Stacey R., Plaha P., Apostolopoulos V., Livermore L., Sen A., Ansoorge O., Gillies M.J., Somogyi P., Capogna M. // Front Cell Neurosci. 2018. V. 12. P. 508. DOI: 10.3389/fncel.2018.00508.
9. Gill D.A., Ramsay S.L., Tasker R.A. // Brain Res. 2010. V. 1331. P. 114–123. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.03.054.
10. Воронина Т.А., Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 2. С. 37–39.
11. Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В., Авакян Г.Г., Кутепова И.С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 2. С. 57–66.
12. Литвинова С.А., Кондрахин Е.А., Воронина Т.А., Васильева Е.В., Ковалев Г.И. // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1. С. 59–67.
13. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под общ. ред. А.Н. Миронова. Ч. 1. М., 2013. С. 235–250.
14. Pearson S.J., Czudek C., Mercer K., Reynolds G.P. // J. Neuroanal. Transm. 1991. V. 86. P. 151–157. DOI: 10.1007/BF01250576.
15. Godin Y., Heiner L., Mark J., Mandel P. // J. Neurochem. 1969. V. 16(3). P. 869–873. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1969.tb08975.x.
16. Bruni J., Wilder B. // Arch Neurol. 1979. V. 36(7). P. 393–398. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500430023002.
17. Macdonald R.L., Bergery G.K. // Brain Res. 1979. V. 170(3). P. 558–62. DOI: 10.1016/0006-8993(79)90975-2.
18. Kuanyszbek A., Wang M., Andersson A., Tuifua M., Palmer E., Sachdev R., Mu T.-W., Vetter I., Keramidas A. // Neuropharmacol. 2022. V. 221. P. 109295. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109295.
19. Leach M.J., Baxter M.G., Critchley M.A. // Epilepsia. 1991. V. 32. Suppl 2: P. S4–8. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05882.x.
20. Morland C., Nordengen K., Gunderson V. // Neurosci. Lett. 2012. V. 527. P. 100–104.

The Study of the Influence of Pyridine Oxime Derivative (GIZh-298) And Sodium Valproate on the Neurotransmitter Amino Acids Content in the Brain Structures of Mice in the Maximal Electroconvulsive Seizures Test

V. B. Narkevich¹, S. A. Litvinova¹, K. A. Kasabov^{1, 2}, A. A. Yakovleva¹, V. S. Kudrin¹,
and T. A. Voronina¹

¹*Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow*

²*I.M. Sechenov First Moscow state medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

The effect of the antiepileptic compound GIZH-298 and the reference drug sodium valproate (VN) on the content of excitatory and inhibitory amino acids in the frontal cortex, hypothalamus, striatum, and hippocampus of the brain of mice after an electric shock-induced generalized tonic-clonic seizure (MES) was studied. It has been shown that the application of MES reduces the levels of aspartate, glycine, GABA and the ratio of "GABA/glutamate" in the hypothalamus. In the latter, a decrease in the concentration of glutamate, glycine and taurine was noted. VN (200 mg/kg/g) counteracts the effects of MES by interfering with the resulting decrease in GABA and the GABA/glutamate ratio in the hypothalamus. In the hypothalamus, striatum, and hippocampus, VN causes a decrease in the aspartate content both in intact control groups and in the group of mice that received MES. GIZH-298 (60 mg/kg/int. gastric) prevented the MES-induced decrease in the levels of GABA, glycine and taurine and the GABA/glutamate ratio in the hypothalamus.

Keywords: GIZH-298, maximal electroconvulsive seizures, glutamate, aspartate, GABA, glycine, taurine, sodium valproate, mice, HPLC