

произвольных местах с последующим восстановлением ее целостности при помощи гомологичной или негомологичной рекомбинации.

На сегодняшний день имеющаяся в нашем распоряжении линия NR1 нокаутных крыс, полученная с использованием ZFN метода, является единственной, что делает все эксперименты с ее использованием уникальными. Первостепенными задачами для нас является поиск успешной стратегии разведения колонии животных, в которой были бы представлены все генотипы (NR1^{+/+}, NR1^{+/-}, NR1^{-/-}), и сбор данных о выживаемости, статусе здоровья и развитии особей каждого генотипа до достижения ими возраста 12 недель. Поскольку крысы генотипа NR1^{-/-}, в отличие от мышей, несущих подобную мутацию, не доживают до половой зрелости, то они могут быть использованы только в биохимических экспериментах для определения уровня экспрессии глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в различных отделах головного мозга. Для поведенческих и фармакологических экспериментов, направленных на выявление моторных и когнитивных нарушений, связанных с пониженной экспрессией NR1 субъединицы, мы используем половозрелых гетерозиготных особей (NR1^{+/-}). Эксперименты с острым введением психостимулятора амфетамина выявили повышенную чувствительность к нему NR1^{+/-} по сравнению с особями дикого типа (NR1^{+/+}), что соответствует результатам аналогичного исследования на мышцах с генотипом NR1^{-/-}. Наши сегодняшние усилия направлены на дальнейшее выявление различий между генотипами NR1^{+/-} и NR1^{+/+} с использованием поведенческих и фармакологических методов.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА

Муратова Т.Н., Годован В.В.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Цель исследований. Целью исследования было определение эффективности совместного применения леветирацетама и никотинамида при экспериментальной генерализованной эпилепсии, вызванной бензилпенициллином натрия, а также при киндлинговом синдроме, индуцированном применением коразола.

Материалы и методы. Опыты проведены на крысах Вистар массой 180-270 г, в условиях свободного поведения животных. Животным за две недели до наблюдения имплантировали регистрирующие нихромовые электроды во фронтальные отделы коры головного мозга и вентральный гиппокамп. Генерализованную судорожную активность воспроизводили путем в/бр применения натриевой соли бензилпенициллина (300.000 МЕ/кг, в/бр). Препараты – леветирацетам и никотинамид применяли в/бр за 30 мин до введения эпилептогена.

Результаты и обсуждение. Латентный период первых судорожных проявлений в группе контроля составлял от 4,2±0,6 мин. В течение последующих 15-30 мин непрерывного наблюдения у крыс регистрировалось усиление выраженности судорожных сокращений, при этом судороги охватывали мышцы туловища и у 5 из 12 животных возникали генерализованные клонико-тонические приступы с падением животных на бок и развитием послесудорожной депрессии. Латентный период развития генерализованных судорожных приступов составил 23,7±5,7 мин. У крыс в коре головного мозга в гиппокампе регистрировались спайковые потенциалы амплитудой от 500 мкВ до 2,0 мВ, частота которых составила от 20 до 60 в мин. У 7 из 12 животных возникали иктальные судорожные разряды длительностью от 5,5 до 37,0 с, которые у 5 крыс сопровождалась развитием поведенческих судорожных приступов.

Применение леветирацетама (200 мг/кг, в/бр) сопровождалось возрастанием латентного периода первых судорожных проявлений, индуцированных системным применением бензилпенициллина на 25,7% в сравнении с контролем (P<0,05). Генерализованные

судорожные приступы отмечались у 4 из 11 животных, латентный период развития которых составил $27,2 \pm 5,7$ мин ($P > 0,05$). Тяжесть судорог была меньше таковой в группе контроля на 8,7% ($P > 0,05$). В структурах мозга у 5 животных регистрировались икctalные судорожные разряды, продолжительность которых составляла от 10,0 до 32,0 с ($P > 0,05$).

На фоне применения никотинамида в дозе 100,0 мг/кг, в/бр латентный период возникновения пенициллин-провоцированных судорожных проявлений был на 17,5% большим в сравнении с группой контроля ($P < 0,05$). При этом на протяжении 10-25 мин последующего наблюдений у 6 из 13 крыс регистрировались генерализованные судорожные приступы, латентный период развития которых составил $31,3 \pm 4,7$ мин ($P > 0,05$). При этом тяжесть судорог была меньше в сравнении с таковой в группе контроля на 9,4% ($P > 0,05$). У 7 животных в структурах мозга регистрировались икctalные судорожные разряды, продолжительность которых составляла от 2,7 до 42,0 с ($P > 0,05$).

Аналогичное введение эпилептогена, которое осуществляли в условиях применения леветирацетама (200 мг/кг, в/бр) и никотинамида (50 мг/кг, в/бр) сопровождалось развитием первых судорожных реакций через 4,0 – 12,0 мин с момента применения эпилептогена. При этом латентный период первых судорог был на 62,3% большим по сравнению с таковым в группе контроля ($P < 0,05$). В течение 5-10 мин происходило возрастание выраженности судорожных проявлений, которые у 5 из 10 животных охватывали мышцы туловища. Тяжесть судорожных реакций составила $1,7 \pm 0,2$ балла, что было на 32,0% меньше в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля ($P < 0,05$). Исследование показателей биоэлектrogenеза показало, что в структурах мозга регистрировались спайковые разряды амплитудой от 0,5 до 2,0 мВ и частотой от 15 до 40 в мин. Причем, у половины животных спайковые потенциалы были более выраженными в образованиях вентрального гиппокампа и практически отсутствовали в других исследованных структурах.

Изоболографический метод изучения противосудорожной эффективности сочетанного применения леветирацетама и никотинамида показал наличие потенцированного характера взаимодействия препаратов. При этом перерасчитанная доза ED_{50} леветирацетама на фоне введения никотинамида была меньше таковой, которая определена при самостоятельном применении препарата в 5,7 раза ($P < 0,05$). Кроме того, в условиях сочетанного применения препаратов предотвращались генерализованные судорожные приступы, развитие икctalных судорожных разрядов в структурах головного мозга.

Таким образом, представленные результаты показали, что в условиях сочетанного применения леветирацетама и никотинамида отмечается потенцированное противосудорожное действие препаратов на модели острого генерализованного судорога, индуцированного применением натриевой соли бензилпенициллина.

ИЗУЧЕНИЕ НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ АНКСИОЛИТИКОВ СЕЛАНКА И АФОБАЗОЛА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ АЛКОГОЛИЗМА

Надорова А.В., Колик Л.Г., Середенин С.Б.

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В.Закусова, Москва

Согласно одной из гипотез возникновения алкогольной зависимости (“kindling”/ stress hypothesis), многократно повторяющиеся циклы «интоксикация-абстиненция» играют ведущую роль в постепенном формировании устойчивых адаптивных изменений, которые сенсбилизируют индуцированную отменой этанола тревожную реакцию и провоцируют симптомы, ассоциированные с негативными реакциями во время абстиненции (Breese G.R. et al., 2005). Бензодиазепиновые транквилизаторы на протяжении многих десятилетий успешно используются для купирования проявлений алкогольной абстиненции, однако их хроническое применение приводит к развитию толерантности и лекарственной зависимости, что делает актуальным поиск эффективных и безопасных препаратов для фармакотерапии алкогольной зависимости.