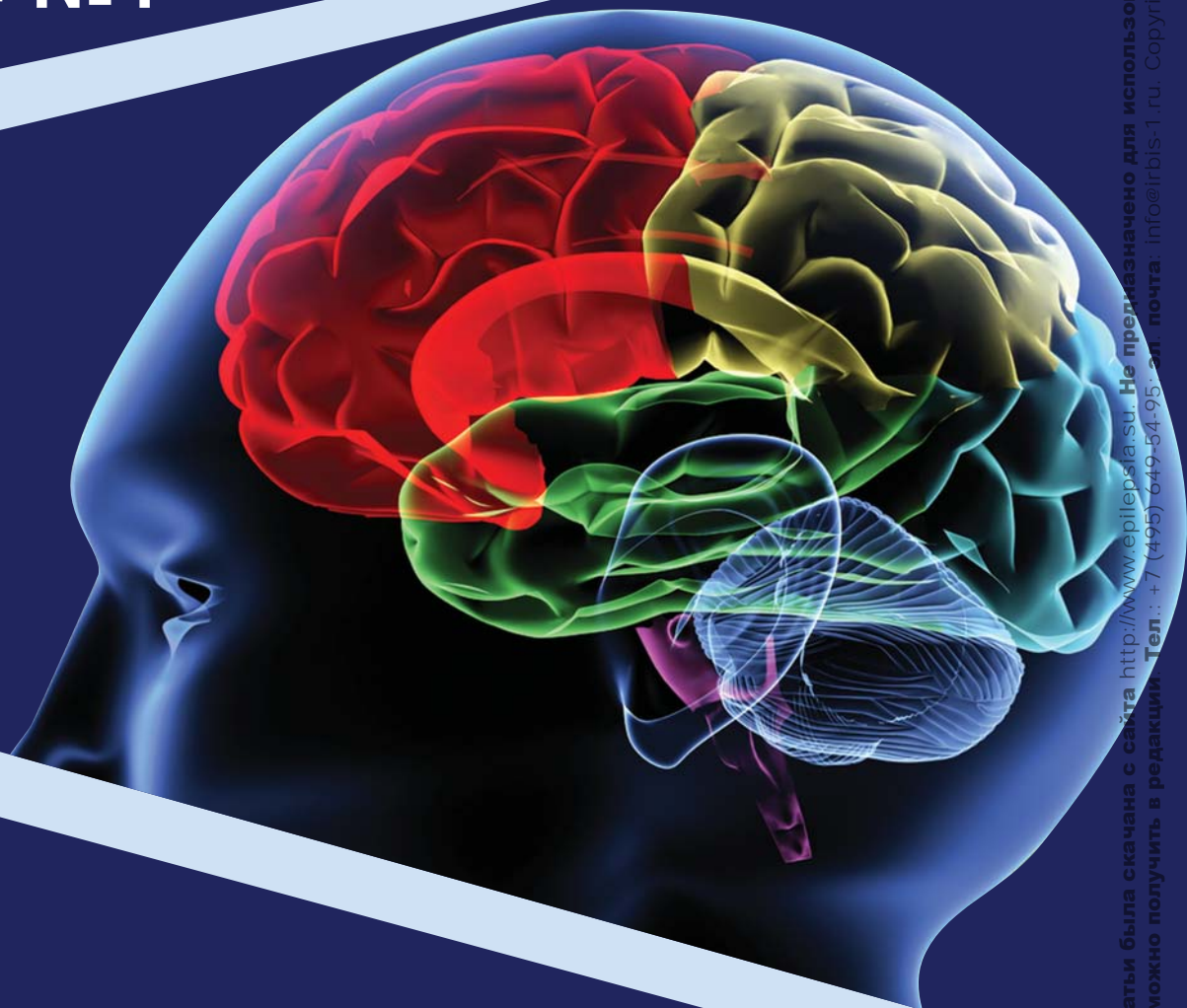


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

НОВЫЕ БИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Воронина Т.А.¹, Авакян Г.Г.², Неробкова Л.Н.¹, Литвинова С.А.¹, Авакян Г.Н.²

¹ ФГБУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

В обзоре представлены данные о новых антиэпилептических препаратах (АЭП), которые получили применение в лечебной практике в последние годы. Новые АЭП обладают различным спектром фармакологических эффектов и механизмом действия. Представлена классификация АЭП по их способности оказывать влияние на процессы возбуждения и торможения в ЦНС. Приводятся данные об АЭП, блокирующих или модифицирующих ионную проводимость вольтаж-зависимых Na^+ и Ca^{++} -каналов; АЭП, блокирующих глутаматные рецепторы; АЭП, активирующих ионную проводимость K^+ -каналов; АЭП, усиливающих тормозное действие ГАМК.

Ключевые слова

Эпилепсия, противосудорожные препараты.

Статья поступила: 21.10.2015 г.; в доработанном виде: 17.11.2015 г.; принята к печати: 15.12.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Литвинова С.А., Авакян Г.Н. Новые биомолекулярные мишени для создания противосудорожных препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 59-65.

NEW BIOMOLECULAR TARGETS FOR ANTIEPILEPTIC DRUGS

Voronina T.A.¹, Avakyan G.G.², Nerobkova L.N.¹, Litvinova S.A.¹, Avakyan G.N.²

¹ Institute of Pharmacology named V.V. Zakusov, Moscow

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

The review presents data on new antiepileptic drugs (AEDs), which have been applied in medical practice in recent years. New AEDs have different spectrum of pharmacological effects and mechanism of action. The authors presented the classification of AEDs for their ability to influence the processes of excitation and inhibition in the central nervous system. This article contains information about AEDs, blocking or modifying the ionic conductivity of the voltage-dependent Na^+ and Ca^{++} -channels; AEDs, blocking glutamate receptors; AEDs, activating the ionic conductivity of K^+ channels; AEDs, enhancing the braking effect of GABA.

Key words*Epilepsy, antiepileptic drugs.***Received:** 21.10.2015; **in the revised form:** 17.11.2015; **accepted:** 15.12.2015.**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citationVoronina T.A., Avakyan G.G., Nerobkova L.N., Litvinova S.A., Avakyan G.N. New biomolecular targets for antiepileptic drugs. *Epilepsiy aiparoksizmal'nyesostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*.2015; 4: 59-65 (in Russian).**Corresponding author**

Address: ul. Baltijskaja, 8, Moscow, Russia, 125315.

E-mail address: voroninata38@gmail.com (Voronina T.A.).

До 1978 г. в медицинской практике для лечения эпилепсии использовалось только семь антиэпилептических препаратов (АЭП): фенобарбитал, фенитоин, примидон, этосуксимид, бензодиазепины, карбамазепин и вальпроаты. За период с 1978 по 1993 г. в лечебную практику не было внедрено ни одного нового эффективного АЭП. Резкое увеличение исследований по созданию новых АЭП во всем мире произошло после 1993 г. В лечебную практику за период с 1993 по 2013 г. были внедрены: ламотриджин, фосфенитоин, габапентин, прегабалин, топирамат, окскарбазепин, дивальпроат, леветирацетам, фелбамат, тиагабин, зонисамид, вигабатрин, а несколько позднее – руфинамид, перампанел, стирипентол, зонампанел, талампанел, эсликарбазепин, эзогабин, бриварацетам, селетрацетам, бензолинид, лакосамид и некоторые другие.

Поиск новых АЭП в настоящее время происходит не эмпирическим путем, как это осуществлялось ранее, а на основании представлений о нейробиохимических мишенях, которые обеспечивают пароксизмальную активность. Известно, что деполяризацию нейронов можно предотвратить или путем ослабления возбуждения, которое вызывается токами ионов Na^+ и Ca^{++} и нейромедиаторами – глутаматом и аспаратом, или путем усиления торможения, которое достигается токами ионов Cl^- и K^+ и нейромедиатором ГАМК. По этому принципу можно предложить классификацию АЭП, включающую препараты как старого, так и нового поколения.

Классификация АЭП по их способности оказывать влияние на процессы возбуждения и торможения в ЦНС

1. АЭП, ослабляющие возбуждение.

1.1. АЭП, блокирующие или модифицирующие ионную проводимость вольтаж-зависимых Na^+ и Ca^{++} -каналов (ионы поступают внутрь клетки):

- фенитоин;

- карбамазепин;
- окскарбазепин;
- ламотриджин;
- топирамат;
- зонисамид;
- фелбамат;
- фенобарбитал;
- вальпроаты;
- габапентин;
- этосукцимид;
- леветирацетам и др.

1.2. АЭП, блокирующие возбуждающие глутаматные рецепторы (NMDA, AMPA, каинатные), метаболитные G-протеин-связанные глутаматные рецепторы):

- ламотриджин;
- габапентин;
- топирамат;
- фелбамат;
- талампанел;
- перампанел;
- зонисамид и др.

2. АЭП, усиливающие торможение.

2.1. АЭП, активирующие ионную проводимость K^+ -каналов (ионы поступают из клетки) – открыватели K^+ -каналов:

- ретигабин;
- бензалинид;
- эзогабин;
- окскарбазепин и др.

2.2. АЭП, усиливающие тормозное действие ГАМК:

- бензодиазепины;
- барбитураты;
- вальпроаты;
- габапентин;
- топирамат;
- тиагабин;
- вигабатрин;
- зонисамид и др.

Через вольтаж-зависимые натриевые каналы (V3NaK), которые являются основой для потенциала действия, реализуют свои эффекты многие известные препараты, которые блокируют канал, приводя его в неактивированное состояние и подавляют быструю высокочастотную активацию (firing), фазическое напряжение, и далее может произойти уменьшение зависимого от потенциала действия, синаптического выброса глутамата. Через V3NaK реализуют свое действие такие известные препараты, как карбамазепин и его аналоги, фенитоин, ламотриджин, фенобарбитал, вальпроаты, а также новые соединения, например, RWJ-333369. Блокада V3NaK является одним из компонентов действия фелбамата и его аналогов, топирамата и зонисамида.

Поиск новых АЭП идет по пути создания веществ, оказывающих более избирательный модулирующий, блокирующий эффект на V3NaK, чем традиционные препараты. Препаратами с таким механизмом действия являются лакосамид, который модулирует V3NaK путем селективного усиления их медленной инактивации, не оказывая влияния на быструю инактивацию канала, руфинамид, который модулирует V3NaK путем пролонгирования инактивированного состояния канала и вызывает ограничение потенциалов действия (руфинамид является также антагонистом 5HT₂ рецептора), зонисамид, который изменяет пороговые значения при быстрой инактивации каналов. Блокатором V3NaK является эсликарбазепина ацетат (ЭКА), который можно рассматривать как пролекарство S-ликарбазепина. Улучшение свойств ЭКА происходит за счет изменения фармакокинетики: ЭКА быстро метаболизируется в эсликарбазепин и при этом не происходит образования токсических эпоксидных метаболитов. На преклиническом изучении находится препарат под шифром JZP-4, который имеет структурное сходство с ламотриджином, но значительно превосходит его по способности ингибировать V3NaK.

Пресинаптические кальциевые каналы (V3CaK) вовлекаются прежде всего в генерацию абсансных судорог. Габапентиноиды (габапентин и прегабалин) реализуют свое противосудорожное и анальгетическое действие через пресинаптические вольтаж-зависимые кальциевые каналы. Блокаторами модуляторами кальциевых каналов являются фелбамат, левитирацетам, окскарбазепам, топирамат. Зонисамид, наряду с влиянием на натриевые каналы, является блокатором кальциевых каналов Т типа (Biton V., 2004) [13]. Недавно $\alpha 2\delta$ -аксиллярные субъединицы пресинаптических V3CaK были определены как потенциальные мишени для поиска эффективных АЭП.

Новой мишенью при поиске АЭП, особенно для лечения эпилептического статуса, является AMPA подтип глутаматных рецепторов (AMPAp). В настоящее время отсутствуют достаточно эффективные средства лечения эпилептического статуса. Фенобарбитал и бензодиазепины недостаточно эффективны и

имеют существенные побочные эффекты. Производные хиноксалидина (NBQX) – первые конкурентные селективные антагонисты, блокаторы глутамат-зависимых АМПАp – были широко изучены как АЭП, но поскольку вещества оказали выраженное нефротоксическое действие, они не применяются в лечебной практике. В последние годы появились новые аналоги хиноксалидина – зонампанел (YM872) и ZK-200775, которые являются селективными антагонистами АМПАp, но не вызывают при этом нефротоксичности. Селективным аллостерическим, неконкурентным антагонистом АМПАp является производное 2,3-бензодиазепина талампанел и его аналоги (E2007, AMP397 и NVP-BJB221), а также NGX-424, NS1209. В лечебную практику в России внедряется высокоселективный неконкурентный антагонист АМПАp перампанел.

Нобелевская премия по химии за 2012 г. была присуждена Роберту Лефковицу и Брайану Кобилке за изучение рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs), GPCR называют серпентинами, поскольку они структурно представляют собой «извивающуюся змею», делающую семь поворотов. Серпентины передают поступивший к ним сигнал извне клеток внутрь с участием своего внутриклеточного «партнера» – G-белка. G-протеин-связанные метаболитные глутаматные рецепторы (mGluR, мГлуР) являются новой мишенью при поиске новых АЭП. Известны восемь подтипов мГлуР, которые разделяются на три группы (типа): I – мГлу1Р и мГлу5Р, которые связаны с фосфолипазой С; группа II – мГлу2Р и мГлу3Р; группа III – мГлу4Р и мГлу6Р, мГлу7Р и мГлу8Р связаны с аденилатциклазой. Показано, что агонисты мГлуР II и III типов, ингибируя аденилатциклазу, вызывают снижение содержания цАМФ. Наибольший интерес при поиске АЭП представляют рецепторы I типа (мГлу1Р и мГлу5Р). Показано, что мГлу5Р экспрессированы в областях мозга (гиппокамп, лимбическая кора, префронтальная кора, миндалина), ответственных за эпилептогенез, а лиганды мГлу5Р участвуют в регуляции внутриклеточного кальция через G-белок. Антагонисты мГлу рецепторов I типа (мГлу1Р и мГлу5Р) ослабляют гидролиз фосфоинозотида, ведущий к образованию инозитол-3-фосфата и ослабляют связанную с этим процессом мобилизацию ионов Ca^{2+} из внутриклеточных пулов. Антагонистом мГлу5Р является топирамат, который наряду с воздействием на эту мишень, оказывает влияние на другие мишени; он является антагонистом глутаматных АМПА/каинатных рецепторов, а также блокатором V3NaK, кальциевых каналов и агонистом ГАМК.

Вольтаж-зависимые калиевые каналы (Kv-каналы) – востребованная мишень при поиске АЭП новой генерации, поскольку они являются основой для реполяризации и гиперполяризации, за которой следует пароксизмальная деполяризация (paroxysmal depolarization shifts (PDSs)). Мутация каналов – суб-

страт для неонатальной эпилепсии и эпизодической атаки типа 1. Показано, что Kv-каналы ответственны за различные функции и токи: Kv1 – за А-ток, Kv2 выполняет роль отставленного выпрямителя, Kv3 вовлекается в высоковольтное активирование и жесткую кинетику, Kv4 вовлекается в соматодендритные А-токи и Kv7 – в реализацию М-тока. Установлено, что калиевые каналы K(v)7 регулируют возбуждение нейронов в областях мозга, важных для эпилепсии (неокортекс и гиппокамп). Мишенью поиска АЭП новейшей генерации являются калиевые каналы Kv7.2–7.5 /KCNQ/M, которые медируют подпороговый калиевый ток М-типа (выход K⁺ из клетки), что обеспечивает процесс торможения. K(V)7.2–7.5/KCNQ2–5KCNQ-каналы генерируют подпороговый калиевый ток (М-ток), который стабилизирует мембранный потенциал. АЭП, оказывающие влияние на K(V)7.2–7.5/KCNQ2–5KCNQ-каналы называют «открывателями» калиевых каналов (KCNQ–potassiumchannel opener). К препаратам с таким механизмом действия относят Ретигабин и Бензалинид. Кроме того, на различных стадиях преclinical изучения находятся соединения под шифрами D23129, ICA-105665 и ICA-27243. АЭП – «открыватели» K⁺-каналов – подавляют быструю активацию (firing) и импульсацию (burstgeneration), в результате чего происходит стабилизация мембранного потенциала и контроль нейрональной возбудимости (происходит процесс торможения).

Классической мишенью при поиске АЭП остается система ГАМК, с которой связан механизм действия известных АЭП первого поколения: бензодиазепинов, барбитуратов, вальпроатов. Препараты бензодиазепинового и барбитурового рядов имеют собственные сайты на ГАМК-А-рецепторе (ГАМК-А_R) и являются прямыми агонистами лиганд-управляемого ГАМК-А_R. Результатом взаимодействия барбитурата с ГАМК-А_R является пролонгирование открытия хлорного канала, а бензодиазепина – увеличение частоты открытия хлорного канала. На ГАМК-А_R оказывают влияние топирамат и фелбамат. Вигабатрин и вальпроаты ингибируют на пресинаптическом уровне ГАМК-трансаминазу, участвующую в метаболизме ГАМК, и, таким образом, способствуют увеличению ее содержания. Кроме того, вальпроаты оказывают влияние и на последующее звено метаболизма ГАМК. Новое направление связано с поиском АЭП, избирательно влияющими на отдельные субъединицы ГАМК-А_R. Установлено, что противосудорожный эффект связан, прежде всего, с $\alpha 3$ и $\beta 2/\beta 3$ -субъединицами ГАМК-А_R, а также с $\alpha 5$, $\alpha 1, \alpha 2$ -субъединицами, анксиолитический – с $\alpha 2$ и $\alpha 3$, седативный и снотворный – с $\alpha 1$, миорелаксантный – с $\alpha 2$, $\alpha 3$, толерантность и когнитивные функции – с $\alpha 5$ -субъединицей. На преclinical изучении находятся ELB139 – селективный агонист $\alpha 3$ и лореклезол – избирательный лиганд $\beta 2/\beta 3$ -субъединиц ГАМК-А_R. В качестве АЭП развиваются нейроактивные нейро-

стероиды, для которых избирательной мишенью является δ -субъединица ГАМК-А_R, которая связана с тоническим торможением.

Везикулярные и плазматические мембранные транспортеры ГАМК (GAT), перемещающие нейромедиатор против градиента концентрации и удаляющие синаптически выбрасываемую ГАМК (ограничение ее тормозного действия), являются мишенями при поиске АЭП. Транспортер ГАМК – GAT-1 – является основным переносчиком ГАМК как в нейронах, так и в астроцитах и изменение его функционирования вызывает фазические ответы и продлевает IPSCs. Вигабатрин и габапентин изменяют транспорт GAT-1 в плазматической мембране, а тиагабин является высокоселективным блокатором GAT-1 в нейронах и глии в одинаковой степени. На переносчики ГАМК оказывает влияние зонисамид, вызывая повышение ее концентрации [20]. На преclinical исследовании находятся новые потенциальные АЭП: EF1502 – селективный блокатор GAT-1 и GAT-2 и SNAP-5114 – селективный блокатор GAT-3.

Транслокационный протеин (18 kDa) – TSPO – новая терапевтическая мишень для поиска средств лечения пароксизмальных и тревожных состояний [19]. TSPO локализован на внешней митохондриальной мембране и связан с другими трансмембранными протеинами, в частности, вольтаж-зависимым анионканалом и транспортером аденин нуклеотида. TSPO участвует в различных митохондриальных процессах: дыхании, проницаемости, апоптозе, клеточной пролиферации и транспорте холестерина. TSPO с высоким аффинитетом связывает холестерин и транспортирует его с внешней на внутреннюю сторону мембраны, где он при участии цитохрома P450 превращается в прегненолон, что является первым шагом в биосинтезе других стероидов [16,18]. Таким образом, TSPO обеспечивает синтез стероидных гормонов (нейростероидогенез). Нейростероиды являются сильными, эндогенными позитивными аллостерическими модуляторами ГАМК-А-рецептора через свой сайт, особенно метаболиты прогестерона и дезокси-кортикостерона, и, таким образом, осуществляется модуляция ГАМК-А-рецептора.

ГАМК-В G-протеин-связанные рецепторы, расположенные на постсинаптических ГАМКергических синапсах, вызывают позднюю гиперполяризацию в ответ на синаптический выброс ГАМК путем усиления K⁺-проницаемости через GIRKs (Kir3.x)-каналы. ГАМК-В-агонисты (баклофен и др.) вызывают разряды спайк-волна, а антагонисты (факлофен) подавляют разряды на моделях абсанса. На различных стадиях изучения находятся антагонист ГАМК-В2_r – соединение CGP 36742 и позитивный аллостерический модулятор ГАМК-В2_r – соединение CGP7930, которые разрабатываются как АЭП для применения при генерализованных абсансных судорогах.

В последние годы был раскрыт механизм противосудорожного действия леветирацетам и его анало-

гов бриварацетама и селетрацетама. Показано, что эти препараты являются селективными лигандами синаптического везикулярного гликопротеина SV2A и ингибируют пресинаптическим путем через внутриклеточные пути кальциевый гомеостаз (каналы) [15,17,21]. SV2A имеет структурное сходство с мембранными переносчиками, участвует в процессах экзоцитоза, играет роль в поддержании синаптического гомеостаза кальция. SV2A взаимодействует с синаптотоксином, который является кальциевым датчиком клетки [14]. Мыши с нокаутом только протеина SV2A, а не других протеинов семейства SV2 демонстрируют судорожные разряды.

Большинство АЭП были открыты при изучении их противосудорожных эффектов на моделях судорог у экспериментальных животных, а механизм их действия был установлен позже, и классические АЭП мало влияют или вообще не влияют на процесс развития эпилепсии. В связи с этим возникает необходимость создания препаратов, влияющих на процесс эпиптогенеза и вызывающих модификацию болезни – веществ, которые при системном введении животным или человеку непосредственно после поражения мозга предупреждают или уменьшают последствия поражения мозга, включая развитие эпилепсии, нейродегенерации, когнитивных и поведенческих нарушений.

В России в медицине широко применяется 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМ-3ОП-С), обладающий широким спектром фармакологических эффектов. Он в настоящее время в связи с востребованностью ЭМ-3ОП-С (группировочное название) выпускается разными фирмами, под различными товарными названиями (более 15), с различными наборами дополнительных компонентов в лекарственной форме. 2Э6М-3ОП-С является препаратом с мультитаргетным (Multi-targets) механизмом действия, основными компонентами которого являются: антиоксидантный [2,3,6,12] и мембранотропный [1,3,4] эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [5,10], модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов [9,22], повышать энергетический статус клетки [7,8,11]. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре ЭМ-3ОП-С обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает ЭМ-3ОП-С от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. Вещества с антиоксидантным действием широко разрабатываются в настоящее время в качестве лекарственных препаратов (Yunbo Li., 2011). Наличие сукцината в структуре ЭМ-3ОП-С отличает его от эмосипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке.

ЭМ-3ОП-С с успехом применяется при лечении

острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, сопровождающихся нейродегенерацией, в т.ч. инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии и вегетососудистой дистонии, а также при черепно-мозговых травмах, сердечно-сосудистых расстройствах, нарушениях функций мозга при старении и атеросклерозе, лечении невротических и неврозоподобных расстройств и других заболеваниях. ЭМ-3ОП-С (группировочное название) входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) на 2015 г. (распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. N 2782-р). ЭМ-3ОП-С обладает широким спектром фармакологических эффектов, в т.ч. противосудорожным, нейропротекторным, ноотропным, противогипоксическим. Наличие такого набора эффектов позволяет полагать возможность применения ЭМ-3ОП-С в комплексной терапии эпилептических состояний.

Таким образом, поиски новых АЭП ведутся в русле наиболее выдающихся достижений мировой науки в области химии и биохимии. Перспективными мишенями при поиске высокоэффективных АЭП новейшего поколения являются следующие: α субъединица вольтаж-зависимых Na-каналов (V3NaK), $\alpha(2)$ дельта-субъединица α -пресинаптических V3-кальциевых каналов (V3CaK), АМПА/каинатные рецепторы, K(V)/KCNQ калиевые каналы, $\alpha 3$ и $\beta 2/\beta 3$ субъединицы ГАМК-А_r, G-ГАМК-B2_r, везикулярные транспортеры ГАМК (GAT-1, GAT-2, GAT-3), синаптический везикулярный протеин SV2A. Поиски новых АЭП ведутся также среди веществ, оказывающих влияние на пуриновые P2X рецепторы, $\alpha 3$, $\beta 2$ никотиновые рецепторы, нейротрофические факторы (BDNF и др.). Вместе с тем, следует отметить, что существенное увеличение доступных АЭП, кроме дополнительных возможностей, создает и проблему выбора наиболее подходящего АЭП, а неправильный выбор АЭП является одной из причин возникновения фармакорезистентности.

Оценивая в целом перспективность применения новых АЭП, следует отметить, что они лучше переносятся, чем старые АЭП, имеют меньше побочных эффектов, не вызывают серьезных осложнений при передозировке, некоторые из них, например, леветирацетам и габапентин могут быть использованы при заболеваниях печени. Вместе с тем, несмотря на некоторые преимущества, новые АЭП пока не являются более эффективными, чем старые АЭП, и не могут их заменить. Вальпроаты, несмотря на их побочные эффекты (в частности, повышение веса и тератогенность), пока остаются АЭП первой линии при терапии генерализованных судорог, а карбамазепин является препаратом первой линии при терапии парциальных судорог. Хороший лечебный эффект можно получить при комбинированном применении АЭП старого и нового поколения. В определенных подгруппах пациентов, где необходимо учитывать возраст, комедиацию и коморбидность, новые АЭП могут быть препаратами первой линии.

Литература:

1. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридина на фармакологическую активность психотропных препаратов. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1985; XCIX (5): 519-522.
2. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейрорепсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека.* 2009; 180 (6): 1-4.
3. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. *М.* 1995; 271 с.
4. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте. Автореф. дисс. канд. биол. наук. *М.* 1988; 22 с.
5. Мотин В.Г., Калашников Н.В., Резник Е.В., Яснецов В.В., Ходоров Б.И. Ноотроп мексидол блокирует NMDA подтиглутаматных рецепторов/каналов. Тез. докл. XI конгресса «Человек и лекарство». *М.* 2004; 261-262.
6. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной пероксидации в динамике черепно-мозговой травмы и ее коррекция мексидолом. Труды 4-й научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». Смоленск. 2005; 283-284.
7. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1993; 3: 259-260.
8. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. *Вестник РАМН.* 2000; 9: 3-12.
9. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ-диазепама в мозге инбредных мышей. *Химико-фармакологический журнал.* 1987; 2: 134-137.
10. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2012; 2: 35-39.
11. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. *Вестник ВолГМУ.* 2009; 2: 72-73.
12. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., et al. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Biol. Psychiatry.* 2003; 27: 487-492.
13. Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action. *Exper. Rev. Neurother.* 2004; 4 (6): 935-943.
14. Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharm.* 2006; 256: 102-108.
15. Meehan A. et al. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam. *J Neurophysiol.* 2011; 106(3): 1227-1239.
16. Nothdurfter C., Baghai T.C., Schule C., Rupprecht R., Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for anxiety and neurologic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 262 (2): 107-112.
17. Nowack A., Levetiracetam Reverses Synaptic Deficits Produced by Overexpression of SV2A. *PLoS One.* 2011; 6(12): 155-158.
18. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R., Knudsen T.B., Lacapere J.J., Lindemann P. Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27: 402-409.
19. Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., Baghai T.C., Fan J., Akula N., Groyer G., Adams D., Schumacher M. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 971-988.
20. Ueda Y., Doi T., Tokumaru J., Willmore L. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Mol Brain Res.* 2003; 116 (1-2): 77-80.
21. Vogl C. et al. The synaptic vesicle glycoprotein SV2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway. *Mol. Pharmacol.* 2012; 82(2): 199-208.
22. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1988; 24: 461-466.
23. Yunbo Li. Antioxidants in biology and Medicine. Nova Science Publishers. 2011; 423 p.

References:

1. Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. *Byull. eksper. biol. i med.* 1985; XCIX (5): 519-522.
2. Voronina T.A. *Farmateka.* 2009; 180 (6): 1-4.
3. Dyumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. The antioxidants in the prevention and treatment of pathologies of the central nervous system [Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii TsNS (in Russian)]. Moscow. 1995; 271 s.
4. Eremenko A.V. Role membranotropic properties of 3-hydroxypyridine in the pharmacological effect. PhD Diss. [Rol' membranotropnykh svoystv proizvodnykh 3-oksipiridina v farmakologicheskom effekte (in Russian)]. Moscow. 1988; 22 s.
5. Motin V.G., Kalashnikov N.V., Reznik E.V., Yasnetsov V.V., Khodorov B.I. Nootropil mexidol block the NMDA subtype of glutamate receptors / channels. Proc. rep. IX Congress "Man and Medicine" [Nootrop meksidol blokiruet NMDA podtip glutamatnykh retseptorov/kanalov. Tez. dokl. XI kongressa «Chelovek i lekarstvo» (in Russian)]. Moscow. 2004; 261-262.
6. Novikov V.E., Kulagin K.N., Kovaleva L.A. Activity of lipid peroxidation in the dynamics of traumatic brain injury and its correction meksidolom. Proceedings of the 4th scientific conference with international participation "Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human health" [Aktivnost' lipidnoi peroksidatsii v dinamike cherepno-mozgovoï travmy i ee korrektsiya meksidolom. Trudy 4-i nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktivnye formy kisloroda, oksid azota, antioksidanty i zdorov'e cheloveka» (in Russian)]. Smolensk. 2005; 283-284.
7. Luk'yanova L.D., Atabaeva R.E., Shepeleva S.Yu. *Byull. eksper. biol. i med.* 1993; 3: 259-260.
8. Luk'yanova L.D. *Vestnik RAMN.* 2000; 9: 3-12.
9. Seredenin S.B., Blednov Yu.A., Voronina T.A., Smirnov L.D. *Khimiko-farmalogicheskii zhurnal.* 1987; 2: 134-137.
10. Shchul'kin A.V. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii.* 2012; 2: 35-39.
11. Yasnetsov V.V. *Vestnik VolGМУ.* 2009; 2: 72-73.
12. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., et al. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27: 487-492.
13. Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action. *Exper. Rev. Neurother.* 2004; 4 (6): 935-943.
14. Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharm.* 2006; 256: 102-108.
15. Meehan A. et al. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam. *J Neurophysiol.* 2011; 106 (3): 1227-1239.
16. Nothdurfter S., Baghai T.S., Schule S., Rupprecht R., Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for anxiety and neurologic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 262 (2): 107-112.
17. Nowack A., Levetiracetam Reverses Synaptic Deficits Produced by Overexpression of SV2A. *PLoS One.* 2011; 6 (12): 155-158.
18. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R., Knudsen T.B., Lacapere J.J., Lindemann P. Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27: 402-409.

19. Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., Baghai T.C., Fan J., Akula N., Groyer G., Adams D., Schumacher M. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 971-988.
20. Ueda Y., Doi T., Tokumaru J., Willmore L. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Mol Brain Res.* 2003; 116 (1-2): 77-80.
21. Vogl C. et al. The synaptic vesicle glycoprotein SV2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway. *Mol. Pharmacol.* 2012; 82 (2): 199-208.
22. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1988; 24: 461-466.
23. Yunbo Li. Antioxidants in biology and Medicine. *Nova Science Publishers.* 2011; 423 s.

Сведения об авторах

Воронина Татьяна Александровна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., д. 8, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., д. 8, г. Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., д. 8, г. Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

About the authors

Voronina Tat'yana Aleksandrovna – MD, Honored Scientist of Russia, professor, head of the Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Zakusov Institute of Pharmacology”. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Avakyan Georgii Gagikovich – MD, PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna – Ph.D., Senior Research Fellow, FSBSI “Zakusov Institute of Pharmacology”. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – Ph.D., Leading Researcher FSBSI “Zakusov Institute of Pharmacology”. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, Honored Scientist of Russia, Professor of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.