

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-360

**ВЛИЯНИЕ АНАКИНРЫ, ЛАМОТРИДЖИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ
НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
У КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

**EFFECTS OF ANAKINRA, LAMOTRIGINE AND THEIR COMBINATION ON BEHAVIORAL
AND MOLECULAR DYSFUNCTIONS IN RATS IN THE LITHIUM-PILOCARPINE MODEL
OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

А. Р. Харисова, Д. С. Синяк, М. В. Захарова, О. Е. Зубарева, А. В. Зайцев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

A. R. Kharisova, D. S. Sinyak, M. V. Zakharova, O. E. Zubareva, A. V. Zaitsev

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, Saint Petersburg

✉ adeliaharisova.ah@gmail.com

Аннотация

Проведен анализ влияния анакинры, ламотриджина и их комбинации на развитие поведенческих нарушений и изменений экспрессии генов астро- и микроглиальных белков в модели височной эпилепсии у крыс. Показано, что как монотерапия, так и комбинированное лечение, ослабляли некоторые из обнаруженных у экспериментальных животных поведенческих и молекулярных нарушений. Комбинированное лечение не оказалось более эффективным по сравнению с монотерапией.

Abstract

There was analyzed the effect of anakinra, lamotrigine and their combination on the development of behavioral disorders and changes in gene expression of astro- and microglial proteins in a model of temporal lobe epilepsy in rats. We showed that both monotherapy and combination treatment attenuated some of the behavioral and molecular abnormalities found in experimental animals. The combined treatment was not more effective compared to monotherapy.

Эпилепсия — тяжелое хроническое заболевание нервной системы, сопровождающееся развитием спонтанных рецидивирующих судорог. Около трети пациентов с эпилепсией невосприимчивы к проводимому лечению, что делает актуальным поиск новых методов лечения. Традиционно считается, что эпилепсия возникает из-за нарушения баланса тормозных и возбуждающих механизмов в нейронных сетях мозга. Однако препараты, направленные на подавление избыточного возбуждения нейронов, часто имеют побочные эффекты и не всегда способны предотвратить эпилептогенез.

Другим механизмом развития эпилепсии является нейровоспаление, связанное с активацией астро- и микроглиальных клеток. Показано, что применение противовоспалительной терапии позволяет ослабить эпилептогенез.

Мы предположили, что комплексная терапия, включающая традиционные и противовоспалительные препараты, может быть эффективнее монотерапии, так как будет направлена на различные механизмы развития эпилепсии. В качестве традиционного препарата в данном исследовании был выбран широко используемый в клинике препарат ламотриджин — блокатор потенциалзависимых натриевых каналов, в качестве противовоспалительного — антагонист рецепторов провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (препарат анакинра).

Целью данной работы был анализ влияния анакинры, ламотриджина и их комбинации на развитие связанных с эпилептогенезом поведенческих нарушений и изменений экспрессии астро- и микроглиальных белков, вовлеченных в регуляцию эпилептогенеза. Учитывая, что микро- и астроглиальные клетки могут находиться в различных функциональных состояниях, связанных с повышенной продукцией повреждающих (A1 и M1 фенотипы) либо защитных белков (A2 и M2 фенотипы), мы оценили экспрессию генов не только провоспалительных, но и нейропротекторных белков, ослабляющих развитие эпилепсии.

Для индукции височной эпилепсии (ВЭ) самцам крыс Wistar в возрасте 7–8 недель вводили раствор LiCl (в/б, 127 мг/кг), через сутки — метилскополамин (в/б, 1 мг/кг), через 30 минут — пилокарпин (в/б, 20–30 мг/кг, до достижения судорог силой 4 балла по шкале Racine). Контрольным животным вводили LiCl и физиологический раствор. Сразу после индукции модели экспериментальных крыс разделяли на 4 группы: 1) нелеченые;

2) лечение анакинрой (первые 5 дней дозировка 100 мг/кг, затем 5 дней — 50 мг/кг), 3) лечение ламотриджином (10 дней — 20 мг/кг); 4) комбинация анакинры и ламотриджина по тем же схемам.

Тестирование поведения и биохимических показателей проводили в хроническую фазу ВЭ модели (2 месяца после индукции модели). Поведение анализировали в тестах «Социальное взаимодействие», «Открытое поле» и «Водный лабиринт Морриса». После тестирования поведения производили забор мозга для анализа в гиппокампе и височной коре экспрессии генов микро- и астроглиальных белков (*Gfap*, *Aif1*, *Il1b*, *Nlrp3*, *Il1rn*, *Lcn2*, *S100a10*, *Nos2*, *Arg1*) с использованием ОТ-ПЦР в реальном времени.

В данном исследовании показано, что в тесте «Открытое поле» как монотерапия ламотриджином и анакинрой, так и комбинация этих препаратов нивелировала ВЭ-индуцированную гиперактивность, изменения исследовательского поведения и повышенную тревожность. В то же время в тестах «Социальное взаимодействие» и «Водный лабиринт Морриса» ни один из вариантов лечения не влиял на нарушения социального поведения и памяти, обнаруженные у экспериментальных крыс. Кроме того, все типы лечения оказали влияние на экспрессию генов астроцитарных, но не микроглиальных белков. В частности, показано, что анакинра и ламотриджин как по отдельности, так и в комбинации компенсировали вызванное ВЭ усиление экспрессии гена *Lcn2* (маркер А1 астроцитов), а монотерапия ламотриджином усиливала экспрессию гена *S100a10* (маркер А2 астроцитов).

Таким образом, применение как традиционной, так и противовоспалительной терапии ослабляло некоторые поведенческие и биохимические нарушения, развивающиеся в литий-пилокарпиновой модели ВЭ. Однако комбинированная терапия не оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией анакинрой или ламотриджином.