

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ СКРИНИНГА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.С. Мелехова*, Ю.Ю. Ивницкий, К.А. Краснов, А.В. Бельская

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Разработаны три экспериментальные модели, пригодные для скрининга медикаментозных средств первой помощи при судорогах неустановленной этиологии. В качестве судорожных воздействий предложены подъём крыс в барокамере на «высоту» 12 км, внутрибрюшинное введение им 50% р-ра камфоры в N-метилпирролидоне в объёме 2 мл/кг или ацетата аммония в дозе 770 мг/кг в водном р-ре. В качестве необходимых и достаточных критериев оценки эффективности тестируемых препаратов предложены латентное время судорог и летальность. Разработанные модели позволяют оценивать эффективность потенциальных антиконвульсантов в режиме экстренной профилактики или купирования судорог. В силу универсальности механизмов нейротоксичности применённых судорожных агентов данные экспериментальные модели пригодны для идентификации антиконвульсантов, эффективных при судорожном синдроме неустановленной этиологии.

Ключевые слова: аммония ацетат, гипобарическая гипоксия, камфора, первая помощь, судорожный синдром, экспериментальные модели

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мелехова А.С., Ивницкий Ю.Ю., Краснов К.А., Бельская А.В. Экспериментальные модели для скрининга медикаментозных средств первой помощи при судорожном синдроме неустановленной этиологии. *Биомедицина*. 2024;20(3E):65–69. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-65-69>

Поступила 04.04.2024

Принята после доработки 21.05.2024

Опубликована 01.11.2024

EXPERIMENTAL MODELS FOR SCREENING FIRST AID MEDICATIONS FOR CONVULSIVE SYNDROME OF OBSCURE ETIOLOGY

Alexandra S. Melekhova*, Yury Yu. Ivnitsky, Konstantin A. Krasnov, Alisa V. Belskaya

Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

Three experimental models suitable for screening first aid medications for seizures of obscure etiology are developed. Hypobaric exposure in a pressure chamber at an “altitude” of 12 km, intraperitoneal administration of a 50% N-methylpyrrolidone solution of camphor in a volume of 2 ml/kg, or an aqueous solution of ammonium acetate in a dose of 770 mg/kg were used to induce convulsions in rats. Seizure latency time and lethality are proposed as necessary and sufficient criteria for assessing the effectiveness of tested pharmaceuticals. The developed models make it possible to evaluate the efficacy of potential anticonvulsants in the mode of emergency prevention or seizure relief. Due to the versatility of the neurotoxicity pathways

of the convulsive agents, these experimental models are suitable for identifying anticonvulsants that are effective in convulsive syndrome of obscure etiology.

Keywords: ammonium acetate, hypobaric hypoxia, camphor, first aid, convulsive syndrome, experimental models

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Melekhova A.S., Ivnitsky Yu.Yu., Krasnov K.A., Belskaya A.V. Experimental Models for Screening First Aid Medications for Convulsive Syndrome of Obscure Etiology. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):65–69. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-65-69>

Submitted 04.04.2024

Revised 21.05.2024

Published 01.11.2024

Введение

Стремительность развития судорожного синдрома (СС) при травмах и острых отравлениях определяет потребность в антиконвульсантах, применяемых до вмешательства медицинского персонала. В перечне мероприятий первой помощи, предписанных Приказом Минздравсоцразвития РФ № 477н от 04.05.2012 г., устранение СС не значится ввиду отсутствия таких препаратов. Они должны быть эффективными безотносительно природы конвульсанта, устранять судороги при введении как до, так и после его воздействия, предотвращать гибель пострадавшего до оказания ему первой врачебной помощи. Действующие рекомендации по доклиническому исследованию антиконвульсантов нацелены на поиск антиэпилептических средств [1], назначение которых — плановая профилактика, а не купирование или экстренная профилактика судорог. Влияние таких препаратов на летальное действие модельного конвульсанта второстепенно, в то время как для средств первой помощи оно важно. Но при скрининге антиэпилептических средств используют преимущественно мышей, введение которым препаратов в объеме, биоэквивалентном таковому для человека, затруднительно. Поэтому действующие рекомендации не пригодны для скрининга средств первой помощи при СС.

Цель работы — разработка экспериментальных моделей, пригодных для скрининга медикаментозных средств первой помощи при СС неустановленной этиологии.

Материалы и методы

Использовали самцов инбредных крыс-альбиносов в возрасте 3 мес. массой 200–220 г, источник — ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.), получавших корм для крыс и питьевую воду *ad libitum*.

Для моделирования острой гипобарической гипоксии крыс последовательно помещали в барокамеру емкостью 50 л «Suszarka groznowa typ SPR» (Польша) и снижали барометрическое давление до значения, отвечающего заданной «высоте» над уровнем барозала, со скоростью «подъема» 100 м/с. После начала судорог барометрическое давление нормализовали в течение 1 мин. Камфору («Ленреактив», Россия) растворяли в N-метилпирролидоне (500 г/л), вводили внутрибрюшинно (в. б.) и дозировали изменением объема. Аммоний уксуснокислый (чда) («Ленреактив», Россия) вводили в. б. в виде водного р-ра в объеме 5 мл/кг и дозировали изменением концентрации. Латентное время судорог или гибели представляли как среднее значение и его ошибку ($M \pm m$).

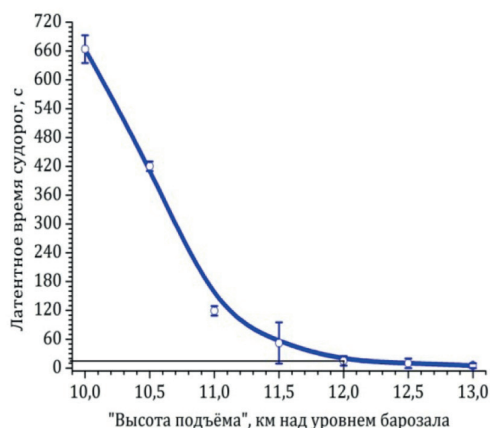


Рис. 1. Зависимость латентного времени судорог от «высоты подъёма» крыс в барокамере ($M \pm m$; $n=4$).
Fig. 1. Dependence of the latent time of seizures on the “altitude” of rats in a pressure chamber ($M \pm m$; $n=4$).

Результаты и их обсуждение

Латентное время клонико-тонических судорог с преобладанием тонического компонента сокращалось с «высотой» барокамерного «подъёма» (рис. 1).

Валидность данной модели определяется наличием СС в клинической картине острой гипобарической гипоксии [2] и гипоксии — при СС [3]. Введение антиконвульсантов перед «подъёмом» на «высоту»

12 км с измерением в качестве показателей их эффективности латентного времени судорог и выживаемости — модель экстренной профилактики СС.

Введение камфоры вело к развитию через несколько минут тремора и клонико-тонических судорог с преобладанием клонического компонента, продолжавшихся до 4 сут. При дозе 1 г/кг большинство животных погибло в течение 2 ч и почти все — в течение 4 сут (рис. 2); эта доза рекомендуется для моделирования СС. В отличие от медленно резорбирующегося масляного р-ра камфоры, рекомендованного в качестве судорожного агента [1], введение её р-ра в N-метилпирролидоне позволяло чётко регистрировать начало судорог. Камфора прямо активирует возбудимые мембраны нейронов, что обеспечивает валидность результатов тестирования потенциальных средств купирования СС неустановленной этиологии.

Введение крысам аммония ацетата вызывало через несколько минут экзоталм, атаксию и клонико-тонические судороги с периодическим опистотонусом. Летальные исходы отмечались не ранее 20 мин и не позднее суток после инъекции. При дозе 770 мг/кг, рекомендуемой

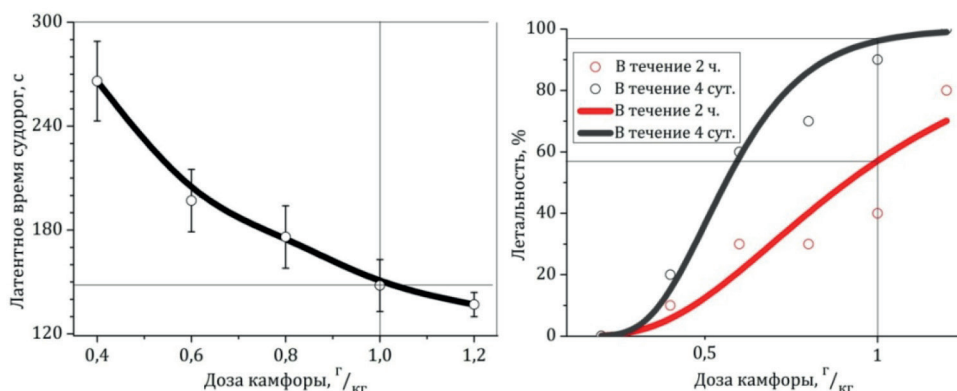


Рис. 2. Линии трендов дозовой зависимости латентного времени судорог и летальности у крыс после введения камфоры ($M \pm m$; $n=8$).
Fig. 2. Trend lines of dose dependence of seizure latency time and lethality in rats after camphor administration ($M \pm m$; $n=8$).

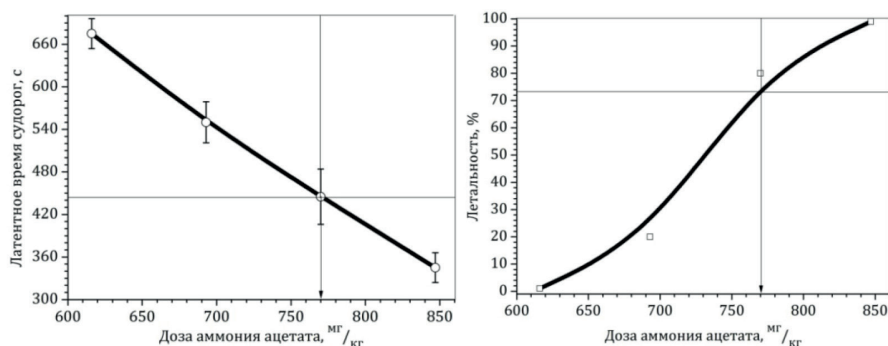


Рис. 3. Линии трендов дозовой зависимости латентного времени развития судорог и летальности у крыс после внутрибрюшинного введения аммония ацетата ($M \pm m$; $n=10$).

Fig. 3. Trend lines of dose dependence of the seizure latency time and lethality in rats after intraperitoneal administration of ammonium acetate ($M \pm m$; $n=10$).

для моделирования СС в целях скрининга антиконвульсантов, гибли более половины животных (рис. 3). Наличие не менее чем шести механизмов нейротоксичности аммиака обеспечивает валидность данной экспериментальной модели.

Закключение

Разработаны экспериментальные модели для скрининга медикаментозных средств первой помощи при судорожном синдроме неустановленной этиологии, применяемых с целью его экстренной профилактики и купирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:235–250. [Voronina T.A., Nerobkova L.N. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu protivosudorozhnoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv [Methodological recommendations for preclinical study of anticonvulsant activity of drugs]. V kn.: *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:235–250. (In Russian)].
2. Li J.J., Zhang G., Wang X., Qiangba C., Song X., Lin R., Huang C., Yang X., Ning S., Zhang J., Liao H., Xie S., Suo Z., Qi H., Yu Z., Shi R., Yao Y. Characteristics of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy at high altitude and early results of therapeutic hyperthermia. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):609. DOI: 10.1186/s12887-023-04421-3
3. Villa B.R., Bhatt D., Wolff M.D., Addo-Osafo K., Epp J.R., Teskey G.C. Repeated episodes of postictal hypoxia are a mechanism for interictal cognitive impairment. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15474. DOI: 10.1038/s41598-023-42741-7

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мелехова Александра Сергеевна*, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: melehovaalexandra@gmail.com

Aleksandra S. Melekhova*, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: melehovaalexandra@gmail.com

Ивницкий Юрий Юрьевич, д.м.н., проф.,
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии
им. академика С.Н. Голикова ФМБА
России»;
e-mail: neugierig@mail.ru

Yury Yu. Ivnitsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Golikov
Research Clinical Center of Toxicology of the Fe-
deral Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: neugierig@mail.ru

Краснов Константин Андреевич, к.х.н., ФГБУ
«Научно-клинический центр токсикологии
им. академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: krasnov_tox@mail.ru

Konstantin A. Krasnov, Cand. Sci. (Chem.),
Golikov Research Clinical Center of Toxicology
of the Federal Medical and Biological Agency
of Russia;

e-mail: krasnov_tox@mail.ru

Бельская Алиса Владимировна, ФГБУ
«Научно-клинический центр токсикологии
им. академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Alisa V. Belskaya, Golikov Research Clinical
Center of Toxicology of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;

e-mail: belskayaalisa@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author