

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.8-009.24-039.31:547-327'547.295.94

Поступила в редакцию 15.09.2017

Received 15.09.2017

Т. Б. Мелик-Касумов<sup>1</sup>, Е. С. Шавалда<sup>2</sup>, А. Н. Батян<sup>2</sup><sup>1</sup>*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*<sup>2</sup>*Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова  
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь***ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА  
В МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИПАДКА**

**Аннотация.** Целью настоящего исследования являлась оценка противосудорожного потенциала эндогенного липидного сигнального соединения – этаноламида стеариновой кислоты, или стеароилэтанолamina (SEA), – вещества, обладающего каннабимиметическим эффектом. В модели эпилептического припадка, вызванного инъекцией пентилентетразола (60 мг/кг), оценивали эффекты SEA в дозах 1 и 10 мг/кг. SEA вводили в смеси растворителей (спирт, полисорбат-80, физиологический раствор; 5:5:90 об. % соответственно), которая сама по себе не вызывала изменений во времени наступления или выраженности эпилептического припадка. Развитие припадков оценивали по шкале Расина. Установлено, что заблаговременная (за 30 мин) внутривенная инъекция SEA в дозе 1 мг/кг не вызывает достоверных изменений в формировании тонико-клонических припадков, вызванных пентилентетразолом. В то же время в дозе 10 мг/кг SEA увеличивает латентный период до наступления первого приступа на 58 %, а также снижает общую выраженность судорожной активности по шкале Расина на 27 %. Таким образом, SEA в дозе 10 мг/кг обладает противосудорожным действием, однако не подавляет судороги полностью. Механизмы обнаруженного действия стеароилэтанолamina нуждаются в дальнейшем уточнении.

**Ключевые слова:** эпилептический припадок, пентилентетразол, амиды жирных кислот, стеароилэтанолamin, СЭА, SEA

**Для цитирования:** Мелик-Касумов, Т. Б. Противосудорожное действие стеароилэтанолamina в модели эпилептического припадка / Т. Б. Мелик-Касумов, Е. С. Шавалда, А. Н. Батян // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 68–75.

Т. В. Melik-Kasumov<sup>1</sup>, E. S. Shavalda<sup>2</sup>, A. N. Batyan<sup>2</sup><sup>1</sup>*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*<sup>2</sup>*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus***ANTICONVULSANT EFFECT OF STEAROYLETHANOLAMINE IN THE MODEL OF EPILEPTIC SEIZURE**

**Abstract.** The purpose of this study was to determine whether stearoylethanolamine (SEA), a signaling lipid substance with cannabimimetic effects, would be effective against pentylenetetrazole induced seizure. In the pentylenetetrazole (60 mg/kg) model of acute seizure, the effects of SEA in doses of 1 and 10 mg/kg were evaluated. The vehicle for SEA consisted of alcohol, tween 80 and saline (5:5:90, vol. % accordingly) and was proved to have no effect on the seizure onset and severity by itself. Severity of seizure was estimated by Racine's scale. It was shown that preliminary i.p. injection of SEA in a dose of 1 mg/kg made no effect on the latency before first convulsion and overall seizures severity. Nonetheless, SEA in a dose of 10 mg/kg increased the latent period before the seizure onset by 58 % and decreased the seizure severity according to Racine's scale by 27 %. Thus, SEA produces the antiepileptic effect, but does not completely suppress seizures. The mechanism of action of SEA remains to be defined.

**Keywords:** seizure, pentylenetetrazole, fatty acids amides, stearoylethanolamine, SEA

**For citation:** Melik-Kasumov T. B., Shavalda E. S., Batyan A. N. Anticonvulsant effect of stearoylethanolamine in the model of epileptic seizure. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 68–75 (in Russian).

**Введение.** Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний, проявляющееся периодической пароксизмальной электрической активностью головного мозга. Эпилептический припадок определяется Международной противэпилептической лигой (ILAE) как «преходящее появление признаков и/или симптомов, вызванных аномальной

чрезмерной или синхронной активностью нейронов головного мозга». Такая аномальная активность нейронов без надлежащего лечения может приводить к нарушению когнитивных и двигательных функций, нейродегенерации тканей мозга и, при отсутствии надлежащего лечения, к смерти. По данным официальной статистики, в Республике Беларусь в структуре первичной заболеваемости на долю эпилепсии приходится 0,02–0,03 %, в структуре первичной заболеваемости вследствие болезней нервной системы – 8–12 % [1]. Целью фармакологических методов лечения эпилепсии является полное прекращение приступов без нервно-психических и соматических побочных эффектов и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациента. Однако довольно часто современные антиконвульсанты не избавляют пациентов от припадков, а, восстанавливая в определенной мере баланс тормозных и возбуждающих процессов в мозге, блокируют эпилептические гиперсинхронные разряды и нормализуют состояние пациента, не влияя существенным образом на саму патогенетическую основу заболевания. Таким образом, на сегодняшний день исследования механизмов эпилептогенеза и механизмов действия противосудорожных препаратов являются весьма актуальными направлениями экспериментальной физиологии и фармакологии [2–4].

Кроме того, существует необходимость в разработке новых антиконвульсантов, так как в среднем для 30 % пациентов с эпилепсией классические противосудорожные препараты неэффективны [5]. Параллельно с развитием этих направлений современной эпилептологии становится необходимым поиск компонентов так называемой собственной противосудорожной системы мозга, защищающей здоровый мозг от развития повторяющихся гиперсинхронных разрядов. В этой связи актуальным остается вопрос исследования физиологических эффектов эндогенных биологически активных веществ, способных снижать вероятность наступления эпилептического приступа.

Среди таких эндогенных соединений в последнее время выделяют производные жирных кислот. Отличительной особенностью этих молекул является их тесная вовлеченность в процессы метаболизма. Производные жирных кислот могут выполнять одновременно несколько функций: являться структурными компонентами клеток (клеточные мембраны, жировые включения, миелиновая оболочка аксонов), участвовать в процессах энергетического обмена ( $\beta$ -окисление), а также выполнять сигнальные функции [6, 7]. Активное участие липидных сигнальных молекул в метаболических процессах, локализация в мембранах и синтез «по требованию» делает перспективными исследования их физиологических эффектов.

Среди основных классов эндогенных производных жирных кислот выделяют: классические эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), эндоканнабиноиды и сфинголипиды (сфингомиелины, церамиды) [6]. Важно отметить, что пути синтеза и деградации представителей различных классов липидных молекул тесно связаны. Так, например, гидролаза амидов жирных кислот (ФААН, англ. *Fatty Acid Amide Hydrolase*) является ферментом деградации для большинства N-ациламидов [8].

Особое место среди производных жирных кислот занимают эндоканнабиноиды – эндогенные аналоги психоактивных компонентов конопли. К эндоканнабиноидной системе относятся специфические каннабиноидные рецепторы ( $CB_1$  и  $CB_2$ ), их лиганды – этаноламид арахидоновой кислоты (анандамид, или АЕА) и 2-моноглицерид арахидоновой кислоты (2-AG), а также ферменты их синтеза и деградации. Эндоканнабиноидная система играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов: формировании пищевого поведения, модуляции энергетического обмена, адаптации, ноцицепции и др. [9]. Отмечена и нейропротекторная функция эндогенных и экзогенных каннабиноидов. Выявлено, что элементы каннабиноидной системы могут быть вовлечены в процессы развития нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона. В последние годы возрос интерес к каннабиноидам как к веществам, имеющим большой потенциал в лечении эпилепсии [10]. Противосудорожное действие каннабиноидов в литературе объясняется тремя механизмами. Во-первых, ретроградное ингибирование выделения глутаминовой кислоты в пирамидальных нейронах приводит к снижению эксайтотоксичности этого медиатора и, как следствие, к предотвращению гибели нейронов в эпилептическом очаге [11, 12]. Во-вторых, активация метоботропных  $CB_1$ -рецепторов

каннабиноидов приводит к блокированию потенциал-зависимых кальциевых каналов P, Q и N типов, что предотвращает повышение внутриклеточной концентрации кальция, которое может приводить к клеточной гибели [13]. Третий механизм противосудорожного действия каннабиноидов – активация внутриклеточных каскадов, усиливающих синаптическую депрессию за счет ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов и протон-чувствительных калиевых каналов. Кроме того, в результате активации СВ<sub>1</sub>-рецепторов отмечена индукция экспрессии нейротрофического фактора роста [14].

Наряду с эндоканнабиноидами в фармакологии производных жирных кислот выделяют различные эндогенные амиды. Эти соединения, так называемые каннабимиметики, обладают сходными с каннабиноидами физиологическими эффектами (анальгетическим, противовоспалительным) и общими путями синтеза и деградации. В то же время амиды жирных кислот чаще всего не способны активировать специфические каннабиноидные рецепторы либо обладают относительно низкой афинностью к ним. Их эффекты могут быть опосредованы активацией других рецепторов (TRPv, PPAR, 5HT и др.) [15]. Кроме того, на сегодняшний день открыто большое количество клеточных рецепторов, для которых пока не обнаружены лиганды, – так называемые «орфановые рецепторы» [16]. Вероятно, часть из них может являться специфическими рецепторами известных эндогенных амидов жирных кислот.

Среди эндогенных амидов жирных кислот противосудорожный эффект обнаружен, в частности, у олеаида (ОА) и пальмитоилэтаноламина (PEA). PEA обладает противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, стимулирует синтез нейростероидов, ускоряет регенерацию тканей и регулирует активацию тучных клеток. Его противосудорожное действие объясняется способностью защищать нейроны от эксайтотоксического действия глутаминовой кислоты [17]. Олеамид модулирует активность нескольких важных сигнальных систем: для него характерна позитивная модуляция рецепторов ГАМК<sub>A</sub> и ингибирование глициновых рецепторов, активация СВ<sub>1</sub> и серотониновых рецепторов [18]. Оценка противосудорожного потенциала PEA и ОА в общепринятых моделях эпилептических припадков *in vivo* показывает, что они способны уменьшать выраженность первично генерализованных тонико-клонических приступов.

В настоящее время активно исследуются физиологические эффекты и другого каннабимиметика – стеароилэтаноламина (СЭА, SEA). Его эффективность подтверждена при заживлении ожоговых травм [19]. Он способен оказывать общее обезболивающее и противовоспалительное действие при различных патологических процессах [20]. В частности, доказано его кардиопротекторное действие в модели анафилактического шока, что опосредуется ингибированием как конститутивной, так и индуцибельной NO-синтазы [21]. Сходство основных физиологических и терапевтических эффектов SEA с таковыми у PEA и ОА позволяет сделать предположение о том, что он может обладать и выраженным противосудорожным эффектом.

Цель настоящего исследования – оценка противосудорожного потенциала стеароилэтаноламина в модели эпилептического припадка, вызванного пентилентетразолом (коразолом).

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 24 крысах-самцах линии Вистар массой 230–280 г. Животных содержали в виварии Института физиологии НАН Беларуси в соответствии с установленными нормами (Постановление Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь № 36 от 21 мая 2010 г. «Ветеринарно-санитарные правила по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках»). Крысы находились на одинаковом стандартном рационе, имели свободный доступ к воде и пище. Световой режим в условиях вивария обеспечивали автоматической сменой освещения «день/ночь» каждые 12 ч. Температура воздуха составляла 19–25 °С, относительная влажность – 50–70 %. Все серии опытов проводили в одно и то же время – между 10.00 и 13.00.

Манипуляции с животными в ходе экспериментов осуществляли с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other

Scientific Purposes, N 123 of 18 March 1986, Strasbourg, France). Схема эксперимента и количество используемых животных были одобрены комиссией по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси.

Преходящие тонико-клонические припадки вызывали с помощью внутривентрикулярной инъекции пентилентетразола (PTZ, Sigma, США) в дозе 60 мг/кг в физиологическом растворе (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь). N-стеароилэтанолламин любезно предоставлен лабораторией химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси. SEA – крайне гидрофобное соединение, поэтому для его введения использовали смесь растворителей следующего состава (по объему): 5 %-ный этиловый спирт, 5 %-ный полисорбат-80 (Sigma, США), 90 %-ный физиологический раствор.

После инъекции PTZ животное помещали в отдельную клетку и записывали его поведение на цифровую видеокамеру в течение 45 мин. Степень интенсивности судорог оценивали по модифицированной 6-балльной шкале Расина: движения рта и лицевых мышц – 1 балл; усиление лицевого клонуса с переходом на шею и характерным вздрагиванием – 2 балла; клонические сокращения обеих передних конечностей без подъема на задние лапы – 3 балла; клонус передних конечностей с подъемом на задние лапы – 4 балла; падение на бок с клоническими судорогами передних и/или задних лап и генерализацией приступа – 5 баллов; подъем на задние лапы и падение на бок с клоническими судорогами конечностей, переходящими в тонические судороги, – 6 баллов.

После первичной обработки результатов анализировали следующие параметры: время до наступления первого приступа, максимальный отмеченный балл, а также средневзвешенный балл за 45 мин регистрации. Средневзвешенный балл судорожной активности ( $R$ ) рассчитывали по выраженности и продолжительности каждого отдельного приступа в течение 45 мин. Вычисления производили по формуле

$$R = \frac{\sum_1^i (R_i t_i)}{T},$$

где  $i$  – количество судорог за период наблюдения,  $R_i$  – балл по шкале Расина для  $i$ -го приступа,  $t_i$  – продолжительность  $i$ -го приступа,  $T$  – суммарная продолжительность судорог за 45 мин.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы. За 30 мин до инъекции PTZ крысам первой группы («контрольной»,  $n = 7$ ) внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в объеме 10 мл/кг, животным второй группы («растворитель»,  $n = 5$ ) – смесь растворителей указанного выше состава в объеме 10 мл/кг, крысам третьей («SEA 1 mg/kg»,  $n = 6$ ) и четвертой («SEA 10 mg/kg»,  $n = 6$ ) групп – SEA в дозах 1 и 10 мг/кг соответственно.

Полученные данные анализировали с помощью программы Microsoft Excel и представляли в виде среднего арифметического значения и его стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных показателей осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 по критерию Шапиро–Уилка.

Результаты проверки показали, что для всех анализируемых выборок характерно нормальное распределение ( $p > 0,05$ ). Однако ввиду относительно небольших размеров выборок ( $n < 10$ ) значимость наблюдаемых отличий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. В процессе обработки данных уровень статистической значимости оценивали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Внутривентрикулярная инъекция PTZ в дозе 60 мг/кг в контрольной группе приводила к появлению первых судорог лица и шеи (2 балла по шкале Расина) в среднем через  $73 \pm 8$  с (рис. 1). Далее у животных отмечалось учащение судорог и постепенное прогрессирование стадий. У 3 из 7 животных группы была отмечена 6-я стадия – генерализованные тонико-клонические судороги продолжительностью около 5 с. Средний максимальный балл в этой группе составил  $4,4 \pm 0,7$  (рис. 2), в то время как средневзвешенный балл –  $2,5 \pm 0,5$  (рис. 3). Учитывая вариабельность реакции животных на инъекцию пентилентетразола, средневзвешенный балл позволил более точно определить общую интенсивность эпилептических припадков за счет учета как выраженности, так и продолжительности всех эпизодов.

Использование смеси растворителей для гидрофобных препаратов может накладывать ряд ограничений при интерпретации полученных данных. Так, при анализе противосудорожных



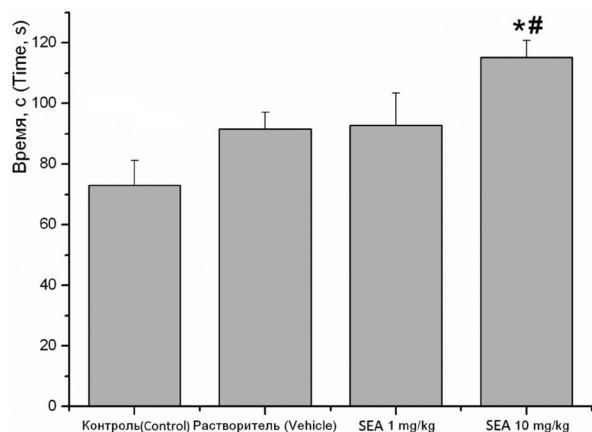


Рис. 1. Латентный период до наступления первого судорожного припадка в различных экспериментальных группах. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ): \* – по сравнению с группой «контроль»; # – по сравнению с группой «растворитель»

Fig. 1. Latency before the first seizure onset in different experimental groups. Significance of the difference: ( $p < 0,05$ ): \* – compared with the control group; # – compared with the vehicle group

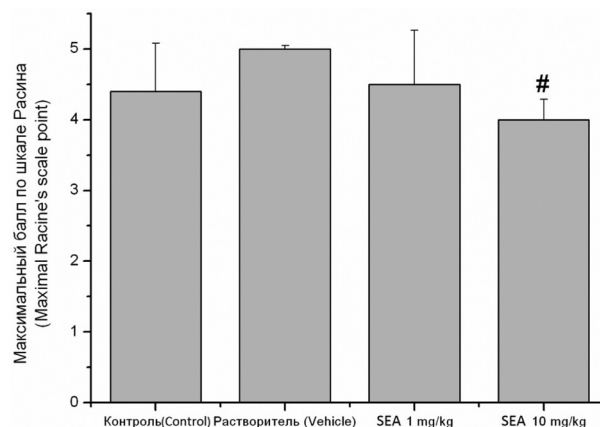


Рис. 2. Средний максимальный балл по шкале Расина в различных экспериментальных группах. # –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «растворитель»

Fig. 2. Average maximal Racine's scale point in different experimental groups. # –  $p < 0.05$  compared with the vehicle group

эффектов различных соединений следует учитывать, что этанол является биологически активным веществом, эффекты которого могут нивелировать эффекты исследуемого соединения. В частности, известно, что в малых дозах он оказывает возбуждающее действие на ЦНС в основном через активацию дофаминергических нейронов [22]. В то же время в больших дозах этанол может вести себя как депрессант: связываясь со специфически маллостерическим центром ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, он может существенно усиливать тормозные процессы в мозге [23]. В связи с этим для оценки возможных эффектов смеси растворителей на выраженность судорог, вызванных PTZ, в используемой модели отдельной группе животных («растворитель») за 30 мин до инъекции PTZ внутрибрюшинно вводили такой же объем растворителя, как и в опытных группах, – 10 мл/кг. Таким образом, каждое животное в зависимости от веса получало 115–140 мкл чистого этанола. После инъекции визуально отмечалось некоторое снижение общей двигательной активности и тревожности крыс. В то же время, как видно на рис. 1–3, анализируемые в модели параметры достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Так, время до наступления первого приступа здесь составило  $91,5 \pm 5,6$  с, максимальный балл –  $5,0 \pm 0,1$ , средневзвешенный балл –  $2,7 \pm 0,1$ . Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том,

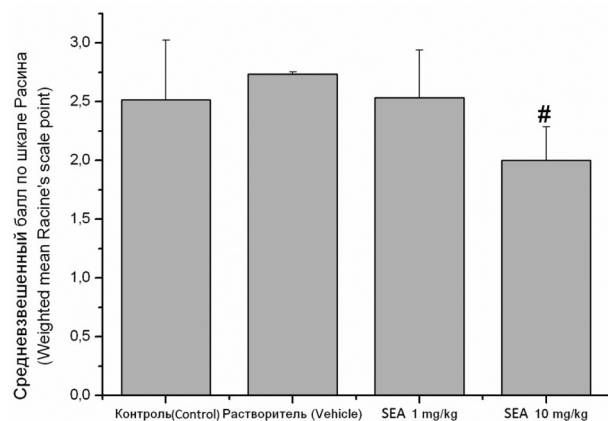


Рис. 3. Средневзвешенный балл по шкале Расина в различных экспериментальных группах. # –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «растворитель»

Fig. 3. Weighed mean Racine's scale point in different experimental groups: # –  $p < 0.05$  compared with the vehicle group

что использованная смесь растворителей не оказывает существенного влияния на развитие индуцированных PTZ судорог.

Введение N-стеарилоэтаноламина в дозе 1 мг/кг не приводило к достоверным изменениям анализируемых показателей по сравнению с их значениями в контрольных группах (рис. 1–3). Отмечалась лишь общая тенденция к увеличению латентного периода по сравнению с контрольной группой, но не по сравнению с группой «растворитель». В аналогичных условиях внутрибрюшинная инъекция SEA в дозе 10 мг/кг приводила к значимому изменению всех оцениваемых параметров. Так, латентный период до наступления первого судорожного приступа в этой группе составил  $115,2 \pm 5,5$  с, что на 58 % больше, чем

в контрольной группе, и на 26 % больше, чем в группе «растворитель». Максимальный зарегистрированный балл эпилептического приступа ( $4,0 \pm 0,3$ ) за 45 мин наблюдения в данной группе также был достоверно ниже (на 20 %), чем в группе «растворитель». Более показательный, по нашему мнению, параметр – средневзвешенный балл – был на 27 % ниже и составил  $2,0 \pm 0,3$  (рис. 1–3).

Можно предположить, что дальнейшее увеличение дозы может усилить наблюдавшийся нами эффект. Однако, учитывая гидрофобность SEA, а также относительно слабую растворимость его в большинстве допустимых в медицине и экспериментальной физиологии растворителей, такие эксперименты необходимо проводить с использованием суспензий SEA.

Одним из объяснений выявленных нами эффектов SEA может являться ингибирование им NO-синтазы в тканях мозга. Установлено, что оксид азота способен оказывать как про-, так и антиконвульсантное действие в различных моделях эпилепсии. В целом же нейротоксическое действие NO способно усиливать эпилептический приступ. Кроме того, для одного из блокаторов NO-синтазы – 7-нитроиндазола – показано противосудорожное действие в большинстве общепринятых экспериментальных моделях эпилепсии [24]. Таким образом, можно предположить, что наблюдаемый в нашей работе эффект SEA опосредован его способностью ингибировать как конститутивную, так и индуцибельную NO-синтазу.

Возможно, антиконвульсантное действие SEA опосредовано также так называемым эффектом «свиты» (англ. *entourage effect*). Амиды жирных кислот гидролизуются в организме млекопитающих с помощью общего фермента – FAAH. Высокая концентрация ациламидов (в том числе и SEA) может приводить к конкуренции за связывание с ферментом и, следовательно, к замедлению гидролиза анандамида, что и способствует проявлению каннабимиметических эффектов SEA и некоторых других ациламидов [25].

В то же время доказано, что физиологические эффекты SEA не блокируются антагонистами каннабиноидных рецепторов. Это свидетельствует о существовании других специфических клеточных рецепторов – мишеней SEA. Предполагается, что одними из таких мишеней являются рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR). Установлено также, что разовая инъекция агонистов рецептора PPAR $\alpha$  мышей приводит к уменьшению частоты и выраженности судорог, вызванных инъекциями никотина [26]. Активацией этих рецепторов некоторые авторы объясняют также эффекты кетогенной диеты, используемой при фармакорезистентных формах эпилепсии [27].

**Заключение.** Таким образом, на модели эпилептического припадка, вызванного пентилентетразолом, показано, что N-стеароилэтаноламин в дозе 10 мг/кг, введенный внутривентрикулярно, оказывает умеренный противосудорожный эффект. Учитывая многообразие отмеченных в литературе физиологических и терапевтических эффектов SEA, вероятно, в разной степени реализуются различные механизмы противосудорожного действия этого соединения. Для определения вклада конкретных механизмов в формирование общего противосудорожного эффекта стеароилэтанолламина необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № M17-070 от 18.04.2017 г.).

**Acknowledgements.** This work was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Grant no. M17-070 of April 18, 2017).

#### Список использованных источников

1. Исследование заболеваемости и распространенности эпилепсии в Минске / В. Докукина [и др.] // Эпилепсия и пароксизм. состояния. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 29–33.
2. Löscher, W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs / W. Löscher // Seizure. – 2011. – Vol. 20, N 5. – P. 359–368.
3. Löscher, W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy / W. Löscher // Trends in Pharmacological Sciences. – 2002. – Vol. 23, N 3. – P. 113–118.
4. Löscher, W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, N 1–2. – P. 3–16.
5. Acharya, M. M. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy / M. M. Acharya, B. Hattiangady, A. K. Shetty // Progress in Neurobiology. – 2008. – Vol. 84, N 4. – P. 363–404.

6. Chiurchiù, V. Bioactive lipids as modulators of immunity, inflammation and emotions / V. Chiurchiù, M. Maccarrone // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2016. – Vol. 29. – P. 54–62.
7. Hannun, Y. A. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids / Y. A. Hannun, L. M. Obeid // *Nature Rev. Molecular Cell Biology*. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 139–150.
8. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides / B. F. Cravatt [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 384, N 6604. – P. 83–87.
9. Чурюканов, М. В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы / М. В. Чурюканов, В. В. Чурюканов // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 70–78.
10. Шубина, Л. В. Эндогенная каннабиноидная система мозга: роль в регуляции судорожной активности / Л. В. Шубина, В. Ф. Кичигина // *Успехи физиол. наук*. – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 21–37.
11. Hofmann, M. E. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention / M. E. Hofmann, C. J. Frazier // *Experimental Neurology*. – 2013. – Vol. 244. – P. 43–50.
12. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy / A. Romigi [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 768–772.
13. Piomelli, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling / D. Piomelli // *Nature Rev. Neuroscience*. – 2003. – Vol. 4, N 11. – P. 873–884.
14. CB1 Cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity / G. Marsicano [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 302, N 5642. – P. 84–88.
15. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities / T. Biró [et al.] // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2009. – Vol. 30, N 8. – P. 411–420.
16. Bradshaw, H. B. Orphan endogenous lipids and orphan GPCRs: a good match / H. B. Bradshaw, S. H. Lee, D. McHugh // *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. – 2009. – Vol. 89, N 3–4. – P. 131–134.
17. Влияние олеамида на судороги, вызванные у крыс пентилентетразолом / Р. Соломония [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 175–187.
18. Selective antiepileptic effects of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid / A. H. Sheerin [et al.] // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, N 10. – P. 1184–1188.
19. Влияние N-пальмитоилэтаноламина и N-стеароилэтаноламина в липосомальной форме на заживление экспериментальных ран кожи / Т. О. Павлють [и др.] // *Новости хирургии*. – 2016. – № 5. – С. 425–435.
20. Молчанова, А. Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А. Ю. Молчанова. – Минск : Белорус. наука, 2015. – 212 с.
21. Кардиопротекторный эффект N-стеароилэтаноламина при анафилактическом шоке у морских свинок / Н. М. Гулая [и др.] // *Биомед. химия*. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 743–749.
22. Hui, M. A. The dopamine system and alcohol dependence / M. A. Hui, Z. H. U. Gang // *Shanghai Archives of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 26, N 2. – P. 61–68.
23. Davies, M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system / M. Davies // *J. of Psychiatry and Neuroscience*. – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 263–274.
24. Nitric oxide, epileptic seizures, and action of antiepileptic drugs / M. Banach [et al.] // *CNS and Neurological Disorders – Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10, N 7. – P. 808–819.
25. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide within the mouse central nervous system / M. Maccarrone [et al.] // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2002. – Vol. 21, N 1. – P. 126–140.
26. PPAR-alpha agonists as novel antiepileptic drugs: preclinical findings / M. Puligheddu [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 5. – P. e64541.
27. Cullingford, T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and the ketogenic diet / T. Cullingford // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49, iss. 8. – P. 70–72.

## References

1. Dokukina T. B., Golubeva T. S., Matveichuk I. V., Mahrov M. V., Loseva V. M., Krupenkina E. V., Marchuk S. A. Study of the incidence and prevalence of epilepsy in Minsk. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* [Epilepsia and paroxysmal conditions], 2014, vol. 6, no. 2, pp. 29–33 (in Russian).
2. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2011, vol. 20, no. 5, pp. 359–368. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.01.003
3. Löscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2002, vol. 23, no. 3, pp. 113–118. DOI: 10.1016/s0165-6147(00)01974-x
4. Löscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 2002, vol. 50, no. 1–2, pp. 3–16. DOI: 10.1016/s0920-1211(02)00063-3
5. Acharya M. M., Hattiangady B., Shetty A. K. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Progress in Neurobiology*, 2008, vol. 84, no. 4, pp. 363–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2007.10.010
6. Chiurchiù V., Maccarrone M. Bioactive lipids as modulators of immunity, inflammation and emotions. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, vol. 29, pp. 54–62. DOI: 10.1016/j.coph.2016.06.005
7. Hannun Y. A., Obeid L. M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 139–150. DOI: 10.1038/nrm2329
8. Cravatt B. F., Giang D. K., Mayfield S. P., Boger D. L., Lerner R. A., Gilula N. B. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*, 1996, vol. 384, no. 6604, pp. 83–87. DOI: 10.1038/384083a0

9. Churyukanov M. V., Churyukanov V. V. Functional organization and therapeutic potential of the endogenous cannabinoid system. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2004, vol. 67, no. 2, pp. 70–78 (in Russian).
10. Shubina L. V., Kichigina V. F. Endogenous cannabinoid system of the brain: a role in the regulation of convulsive activity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Progress in Physiology], 2012, vol. 43, no. 3, pp. 21–37 (in Russian).
11. Hofmann M. E., Frazier C. J. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention. *Experimental Neurology*, 2013, vol. 244, pp. 43–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.11.047
12. Romigi A., Bari M., Placidi F., Marciani M. G., Malaponti M., Torelli F., Izzi F., Prosperetti C., Zannino S., Corte F., Chiamonte C., Maccarrone M. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, no. 5, pp. 768–772. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02334.x
13. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, vol. 4, no. 11, pp. 873–884. DOI: 10.1038/nrn1247
14. Marsicano G., Goodenough S., Monory K., Hermann H., Eder M., Cannich A., Azad S. C., Cascio M. G., Gutiérrez S. O., van der Stelt M., López-Rodríguez M. L., Casanova E., Schütz G., Zieglgänsberger W., Di Marzo V., Behl C., Lutz B. CB1 Cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*, 2003, vol. 302, no. 5642, pp. 84–88. DOI: 10.1126/science.1088208
15. Bíró T., Tóth B. I., Haskó G., Paus R., Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2009, vol. 30, no. 8, pp. 411–420. DOI: 10.1016/j.tips.2009.05.004
16. Bradshaw H. B., Lee S. H., McHugh D. Orphan endogenous lipids and orphan GPCRs: a good match. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 2009, vol. 89, no. 3–4, pp. 131–134. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2009.04.006
17. Solomonina R., Nozadze M., Mikautadze E., Kuchiashvili N., Kiguradze T., Abkazava D., Pkhakadze V., Mamulaishvili I., Mikeladze E., Avaliani N. Effect of oleamide on convulsions caused in rats by pentylenetetrazole. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2008, vol. 145, no. 2, pp. 175–187 (in Russian).
18. Sheerin A. H., Zhang X., Saucier D. M., Corcoran M. E. Selective antiepileptic effects of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid. *Epilepsia*, 2004, vol. 45, no. 10, pp. 1184–1188. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.16604.x
19. Pavlyut' T. O., Melik-Kasumov T. B., Zhavoronok I. P., Antipova O. A., Pekhtereva E. I., Novakovskaya S. A., Vasilkevich A. I., Kisel' M. A., Molchanov A. Yu. The Effect of N-palmitoylethanolamine and N-stearoylethanolamine in liposomes on the healing of experimental skin wounds. *Novosti Khirurgii* [Surgery news], 2016, vol. 24, no. 5, pp. 425–435 (in Russian).
20. Molchanova A. Yu. *Endocannabinoid system: physiology, pathophysiology, therapeutic potential*. Minsk, Belorusskaya nauka Publ., 2015. 212 p. (in Russian).
21. Gulaya N. M., Berdyshev A. G., Chumak A. A., Kindruk N. L., Gorid'ko T. N. Cardioprotective effect of N-stearoylethanolamine in anaphylactic shock in guinea pigs. *Biomeditsinskaya Khimiya* [Biomedical Chemistry], 2009, vol. 55, no. 6, pp. 743–749 (in Russian).
22. Hui M. A., Gang Z. H. U. The dopamine system and alcohol dependence. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 61–68. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.002
23. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2003, vol. 28, no. 4, pp. 263–274.
24. Banach M., Piskorska B., Czuczwar S. J., Borowicz K. K. Nitric oxide, epileptic seizures, and action of antiepileptic drugs. *CNS and Neurological Disorders – Drug Targets*, 2011, vol. 10, no. 7, pp. 808–819. DOI: 10.2174/187152711798072347
25. Maccarrone M., Carboni A., Parolaro D., Margonelli A., Massi P., Bari M., Battista N., Finazzi-Agrò A. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide within the mouse central nervous system. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2002, vol. 21, no. 1, pp. 126–140. DOI: 10.1006/mcne.2002.1164
26. Puligheddu M., Pillolla G., Melis M., Lecca S., Marrosu F., De Montis M. G., Scheggi S., Carta G., Murru E., Aroni S., Muntoni A. L., Pistis M. PPAR-alpha agonists as novel antiepileptic drugs: preclinical findings. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 5, p. e64541. DOI: 10.1371/journal.pone.0064541
27. Cullingford T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, iss. 8, pp. 70–72. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01840.x

### Информация об авторах

*Мелик-Касумов Тигран Бегларович* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tigranbmk@gmail.com.

*Шавалда Евгений Сергеевич* – студент. Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shavalda@bk.ru.

*Батян Анатолий Николаевич* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ant\_b@tut.by.

### Information about the authors

*Tigran B. Melik-Kasumov* – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tigranbmk@gmail.com.

*Evgeniy S. Shavalda* – Student. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shavalda@bk.ru.

*Anatoly N. Batyan* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ant\_b@tut.by.