

ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 111



12'2011

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Оценка противоэпилептических эффектов кортексина на модели судорожной активности

В.А. АНИОЛ¹, Ю. НОВИЦКАЯ², Т.Н. БОРОДИНА¹, Т.В. БУКРЕЕВА¹, Н.А. ЛАЗАРЕВА¹, Ю.В. МОИСЕЕВА¹, М.В. ОНУФРИЕВ¹, М.Ю. СТЕПАНИЧЕВ¹, А.А. ЯКОВЛЕВ¹, А.Б. ГЕХТ⁴, О.К. ГРАНСТРЕМ², Н.В. ГУЛЯЕВА¹

Evaluation of antiepileptic effects of cortexin in a model of convulsions

V.A. ANIOL, YU. NOVITSKAYA, T.N. BORODINA, T.V. BUKREEVA, N.A. LAZAREVA, YU.V. MOISEYEVA, M.V. ONUFRIYEV, M.YU. STEPANICHEV, A.A. YAKOVLEV, A.B. GUEKHT, O.K. GRANSTREM, N.V. GULIAYEVA

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; ²ООО «Герофарм»; ³Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН; ⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Исследовали антиэпилептические эффекты препарата кортексин в дозах 0,015, 0,15 и 1,0 мг/кг и при различных способах введения (внутрибрюшинно в виде раствора или интраназально в комплексе с наночастицами) на модели острой и хронической судорожной активности у крыс, вызванной введением пентилентетразола. На модели эпилептического статуса длительное предварительное введение кортексина не оказывало влияния на судорожную активность, в то время как при моделировании хронической судорожной активности (модель височной эпилепсии) кортексин оказывал выраженное дозозависимое противоэпилептическое действие. Обсуждаются влияние кортексина на процессы нейропластичности и его потенциальная клиническая значимость.

Ключевые слова: эпилепсия, моделирование эпилептогенеза, кортексин.

We studied antiepileptic effects of cortexin administered in doses 0,015, 0,15 and 1,0 mg/kg intraperitoneally in solution or intranasally in the complex with nanoparticles in a model of acute and chronic convulsions in rats induced by pentylentetrazole. In the model of epileptic status, the long-term preliminary administration of cortexin had no effect on convulsions while in the model of chronic convulsions (temporal epilepsy), cortexin had a marked dose-dependent antiepileptic effect. The influence of cortexin on neuroplasticity and its clinical potential are discussed.

Key words: epilepsy, model of epileptogenesis, cortexin.

Широкая распространенность эпилепсии, высокий риск развития сопутствующих судорожным припадкам неврологических и когнитивных нарушений наряду с высокой частотой фармакорезистентных форм этого заболевания делают актуальным поиск новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), обладающих не только достаточно высоким антиэпилептическим потенциалом, но и способных повышать устойчивость тканей мозга к повреждающему действию судорожной активности (нейропротекторные свойства). В определенной мере этим требованиям отвечает препарат кортексин.

Первоначальная оценка эффективности клинического применения кортексина при эпилепсии была выполнена на кафедре неврологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии в 2003 г. [3]. Кортексином лечили пациентов в возрасте от 1,5 до 17 лет с диагнозом симптоматической эпилепсии. Введение кортексина в течение 10 дней позволило улучшить у детей показатели памяти и внимания; у половины леченых детей от 1,5 до 5 лет была отмечена положительная динамика психомоторного и речевого развития; ни в одном из наблюдаемых случаев кортексин не спровоцировал рецидив эпилептических приступов; не было заре-

гистрировано отрицательных изменений неврологического статуса и ЭЭГ, а также побочных эффектов.

Приведенные результаты оказались сходными с наблюдениями, сделанными в Институте мозга человека РАН в 2000—2010 гг. [5]. В этом исследовании было дополнительно установлено, что назначение кортексина позволило нормализовать метаболизм в соответствующих областях мозга. Эффективность кортексина при эпилепсии изучали также В.Н. Цыган и соавт. [7], которые установили, что включение кортексина в схему стандартной терапии эпилепсии приводит к исчезновению пароксизмов на протяжении года и улучшению показателей ЭЭГ у 60—80% пациентов. Полученные данные потребовали детализации и верификации в дальнейших работах [8].

Известно, что кортексин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидов. Принято считать, что, проникая через гематоэнцефалический барьер, он оказывает ноотропный, нейропротекторный и антиоксидантный эффекты. Механизм действия кортексина связывают активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга, оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина, ГАМКергическим воздействием, предотвраще-

нием образования свободных радикалов [4, 6]. Эти эффекты, а также способность пептидных препаратов модулировать нейрональную пластичность и нормализовать метаболизм поврежденных тканей, дают основания предполагать, что и дальнейшее изучение их терапевтического действия может быть перспективным направлением в области лечения эпилепсии.

Целью данной работы стало изучение особенностей противосудорожного действия с использованием модели эпилепсии. В качестве основной модели выбрана одна из наиболее удобных и часто используемых в настоящее время моделей эпилептогенеза — пентилентетразоловый киндлинг (ПТЗК). Суть процедуры киндлинга (англ. kindling — раскачивание) заключается в том, что электрическая, химическая (в данном случае — введение пентилентетразола, антагониста ГАМК_A-рецепторов) или иная стимуляция мозга изначально подпороговой интенсивности после нескольких применений вызывает прогрессивно нарастающую по силе судорожную активность, которая выражается в появлении эпилептической активности на ЭЭГ и моторных судорогах. Процедура киндлинга делает отделы мозга животного патологически восприимчивыми к эпилептогенным стимулам, приводя к развитию судорожной активности, т.е. изначально здоровые животные после развития киндлинга демонстрируют спонтанные повторные судороги [11, 12]. ПТЗК успешно используют для изучения механизмов развития эпилепсии, в частности височной, у человека, поскольку ПТЗК во многом воспроизводит характер ЭЭГ, мышечных судорог, структурно-функциональных нейрональных перестроек и обладает определенно предиктивной валидностью в отношении влияния антиэпилептических веществ. Он является общепринятой моделью для скрининга лекарственных средств для лечения эпилепсии [15].

Материал и методы

В работе были использованы 180 самцов крыс линии Вистар, полученных из питомника «Столбовая» РАН. Средняя масса животных на начало эксперимента была 150—200 г. В течение всего эксперимента животных содержали в условиях вивария при искусственном световом режиме и постоянной температуре. Эксперименты проводили в первой половине светового дня.

Кортексин растворяли в изотоническом растворе NaCl в концентрациях 0,015, 0,15 или 1,0 мг/мл и вводили внутривентриально из расчета 1 мл/кг. В качестве препаратов позитивного и негативного контроля использовали диазепам (0,2 мг/кг) в изотоническом растворе NaCl и чистый изотонический раствор NaCl соответственно. Кроме того, кортексин в дозе 0,15 мг/мл сорбировали на наночастицах и вводили интраназально. Для повышения эффективности доставки кортексина в мозг использовали микроконтейнеры на основе карбоната кальция. Ранее подобная система была успешно использована для доставки в мозг центрального анестетика лоперамида [2]. Кортексин включали в неорганическую матрицу микрочастиц с помощью его соосаждения с CaCO₃ из смеси растворов карбоната натрия и хлорида кальция [20]. Количество функционального вещества в частицах определяли спектрофотометрически.

Судорожную активность вызывали внутривентриальным введением пентилентетразола (ПТЗ) (фирмы «Sigma»,

США) в изотоническом растворе NaCl в дозе 37,5 мг/кг (при хроническом введении) или 70 мг/кг (при остром введении). В пробном эксперименте, проведенном до начала данного исследования, при однократном применении ПТЗ в этих дозах соответственно не вызывал конвульсивных судорог и вызывал генерализованную клонико-тоническую судорожную активность, не приводящую к смерти животного.

Влияние кортексина на развитие судорожной активности исследовали в соответствии с 3 схемами экспериментов. В каждой из них было использовано по 6 групп животных (по 10 в каждой группе), получавших кортексин интраперитонеально в дозах 0,015, 0,15 или 1,0 мг/кг, кортексин, сорбированный на наночастицах, в дозе 0,15 мг/кг интраназально, диазепам или изотонический раствор NaCl интраперитонеально. Животные распределялись между группами случайным образом.

Схема эксперимента 1 — введение кортексина до провокации однократных генерализованных клонико-тонических судорог. В этом случае кортексин и контрольные вещества вводили ежедневно в течение 10 дней; на 10-й день через 1 ч после введения препаратов животных использовали для моделирования эпилептического статуса однократной внутривентриальной инъекцией ПТЗ в дозе 70 мг/кг (рис. 1, а).

Схема эксперимента 2 — введение кортексина животным со сформированным ПТЗК. Животным вводили ПТЗ в дозе 37,5 мг/кг 3 раза в неделю, всего 13 инъекций, после чего в течение 10 дней ежедневно вводили кортексин и контрольные вещества. На 10-й день через 1 ч после введения препаратов осуществляли проверку сохранности киндлинга провоцирующей инъекцией ПТЗ в дозе 37,5 мг/кг (см. рис. 1, б).

Схема эксперимента 3 — введение кортексина перед киндлингом и на фоне его выработки. Кортексин и контрольные вещества вводили ежедневно в течение 10 дней, после чего (на 10-й день) начинали выработку киндлинга. Для этого 3 раза в неделю животным вводили ПТЗ в дозе 37,5 мг/кг, всего 13 инъекций. За 1 ч до каждой инъекции

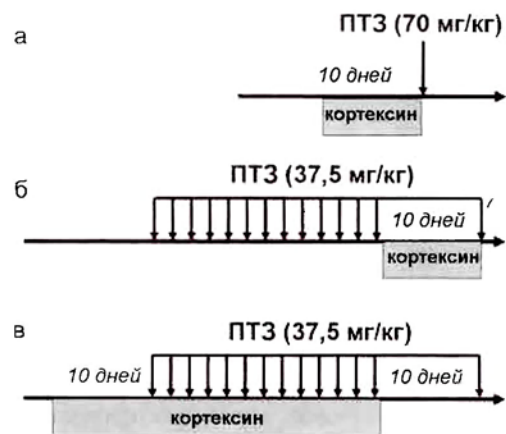


Рис. 1. Схема эксперимента.

а — эксперимент 1, введение кортексина до провокации однократных генерализованных клонико-тонических судорог; б — эксперимент 2, введение кортексина животным со сформированным ПТЗК; в — эксперимент 3, введение кортексина животным перед киндлингом и на фоне его выработки.

ПТЗ животные также получали кортексин или контрольные препараты. После окончания курса инъекций ПТЗ животным предоставляли период отдыха сроком 10 сут, после чего (на 10-й день) осуществляли проверку сохранности киндлинга провоцирующей инъекцией ПТЗ в дозе 37,5 мг/кг (см. рис. 1, в).

Оценку судорожной активности проводили в течение 20 мин после введения ПТЗ по шкале Н. Franke и Н. Kittner [10], в которой предусмотрены следующие стадии реакции: стадия 0 — отсутствие реакции; стадия 1 — лицевые автоматизмы, подергивание ушей и вибриссы; стадия 2 — конвульсивные волны, распространяющиеся вдоль оси туловища; стадия 3 — миоклонические судороги со вставанием; стадия 4 — клонико-тонические судороги с потерей позы; стадия 5 — генерализованная тоническая экстензия.

Проводилась также регистрация времени от введения ПТЗ до развития первых клонических судорог (латентный период).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США). Достоверность отличий между группами оценивали с применением непараметрического критерия Манна—Уитни, достоверность отличий между разными временными точками внутри одной группы оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона. Развитие киндлинга в разных группах сравнивали при помощи дисперсионного анализа для последовательных измерений (repeated measures ANOVA) с последующим сравнением групп между собой при помощи критерия Ньюмена—Кейлса. Для анализа соотношений «доза—эффект» использовали корреляционный анализ по методу Спирмена. Критерий достоверности во всех случаях был установлен на уровне $p < 0,05$. Данные на рисунках представлены в виде $M \pm S.E.M.$

Результаты

Эксперимент 1. При моделировании однократных генерализованных клонико-тонических судорог было обнаружено, что кортексин в большинстве групп не влиял на выраженность судорожной активности, т.е. при введении перед моделированием эпилептического статуса кортексин не демонстрировал прямого противосудорожного эффекта.

Эксперимент 2. В ходе выработки ПТЗК сила судорожной активности увеличилась с $1,02 \pm 0,02$ балла после первой инъекции ПТЗ до $2,60 \pm 0,08$ балла после 13-й инъекции ПТЗ. После окончания выработки ПТЗК животным в течение 10 дней вводили кортексин или контрольные вещества, после чего на 10-й день давали еще одну, провоцирующую инъекцию ПТЗ в той же дозе, которую использовали при выработке киндлинга (рис. 2). Было обнаружено, что ни в одной из групп введение кортексина или контрольных веществ в течение 10 дней не оказывало влияния на силу судорог, вызванных провоцирующим введением ПТЗ ($p > 0,1$; парный тест Вилкоксона). Тем не менее животные после курсового введения кортексина в дозе 1,0 мг/кг в течение 10 дней демонстрировали более длительный латентный период развития конвульсивных судорог, чем до введения кортексина ($p < 0,05$; парный тест Вилкоксона). Таким образом, при введении животным с уже сформированным ПТЗК кортексин в дозе 1,0 мг/кг не

влиял на силу судорожной активности в ответ на провоцирующую инъекцию ПТЗ, хотя и отдалал время начала клонических судорог.

Эксперимент 3. В данном эксперименте оценивали влияние кортексина на процесс формирования ПТЗК при введении препарата перед началом выработки киндлинга, а также в течение всего времени его развития. Сила судорог у животных, получавших кортексин до и во время выработки ПТЗК, не отличалась от контрольной группы в течение всего периода выработки киндлинга (рис. 3). Тем не менее после 10-дневного периода отдыха животные, прежде получавшие кортексин в дозе 1,0 мг/кг, демонстрировали достоверно более слабые судороги в ответ на провоцирующее введение ПТЗ по сравнению с контрольными животными. Тенденция к такому снижению силы судорог при провокации присутствовала и в группе, получавшей меньшую дозу кортексина (0,15 мг/кг). Однако животные, получавшие минимальную исследованную дозу кортексина (0,015 мг/кг), не отличались от контрольной группы при провокации, как и животные, получавшие кортексин в комплексе с наночастицами.

Поскольку в ходе проведенных экспериментов были получены данные, указывающие на возможное наличие зависимости между дозой кортексина и выраженностью судорог при провокации, был проведен корреляционный анализ величин силы и латентного периода судорожной активности при провокации с применявшейся дозой кортексина. Было обнаружено, что с дозой кортексина при введении до и во время выработки ПТЗК обратно коррелировала выраженность судорожной активности при последующей провокации (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,41$; $p < 0,05$) и положительно коррелировала длительность латентного периода при провокации (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,6$; $p < 0,05$). Таким образом, увеличение дозы кортексина (в диапазоне 0,015—1,0 мг/кг), применявшегося до и во время выработки ПТЗК, приводило к ослаблению судорог и замедлению их развития при последующей провокации. При введении кортексина после выработки ПТЗК его доза не коррелировала с длительностью латентного периода и выраженностью судорожной активности при провокации. Результаты сравнения эффектов различных доз кортексина на эти показатели в двух экспериментах представлены на рис. 4.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о способности кортексина влиять на латентность и степень выраженности судорог при моделировании хронической судорожной активности с использованием ПТЗ. Иными словами, показана дозозависимая противосудорожная активность кортексина.

При этом длительное (10 дней) применение кортексина перед введением высокой однократной дозы ПТЗ (70 мг/кг) не влияло на судорожную активность. Это свидетельствует об отсутствии у кортексина прямой противосудорожной активности.

Выше уже говорилось о том, что часто при моделировании эпилептогенеза используется феномен киндлинга [16, 22]. Хроническое введение подпороговой дозы ПТЗ сопровождается развитием киндлинга, являющегося моделью эпилептогенеза с доказанной предсказательной ценностью в отношении фармакологических средств с

противоэпилептической активностью. ПТЗК сопровождается не только гибелью нейронов, но и синаптической реорганизацией: аксональным спраутингом (англ. sprout — пускать ростки), т.е. с образованием новых ветвей аксонов нервных волокон, изменениями нейрогенеза в гранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа, глиозом, изменением экспрессии генов в нейронах и астроцитах. Эти изменения обуславливают активацию нервных сетей и усиление их ответа на каждое последующее введение ПТЗ. Кроме того, развитие судорожной активности при ПТЗК сопровождается нарушениями обучения и памяти у животных и развитием нейродегенеративных процессов, локализованных преимущественно в гиппокампе [10, 17,

18, 22], что позволяет считать ПТЗК наиболее адекватной моделью височной эпилепсии у человека [15, 19].

При моделировании хронической судорожной активности с помощью ПТЗ наиболее выраженный антиэпилептический эффект кортексина отмечался при его применении до начала и во время развития ПТЗК, при этом он носил «отставленный» характер, проявляясь через 10 дней после окончания выработки kindlinga и введения кортексина. Это дает основание полагать, что механизм действия кортексина связан с долговременными изменениями нейрональной пластичности. Последняя проявляется в перестройках нейронных сетей, преобразованием глии с пролиферацией клеток, нейро- и ангиогенезом. На

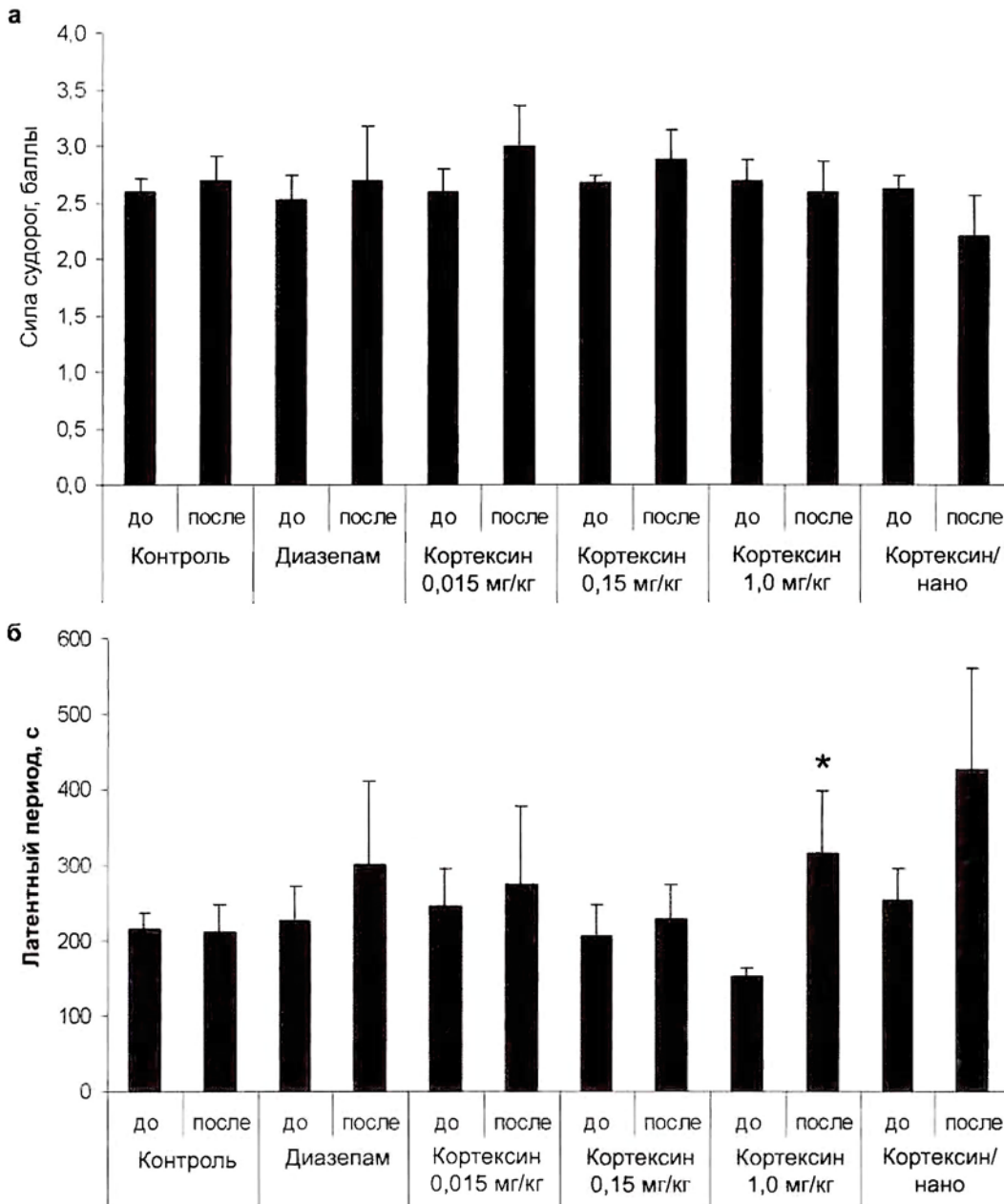


Рис. 2. Сравнение силы судорог (а) и латентного периода судорожной активности (б) крыс с выработанным ПТЗК в ответ на инъекцию ПТЗ (37,5 мг/кг) до и по окончании 10 дней введения кортексина или контрольных веществ.

* — отличие от контрольной группы ($p < 0,05$; парный тест Вилкоксона).

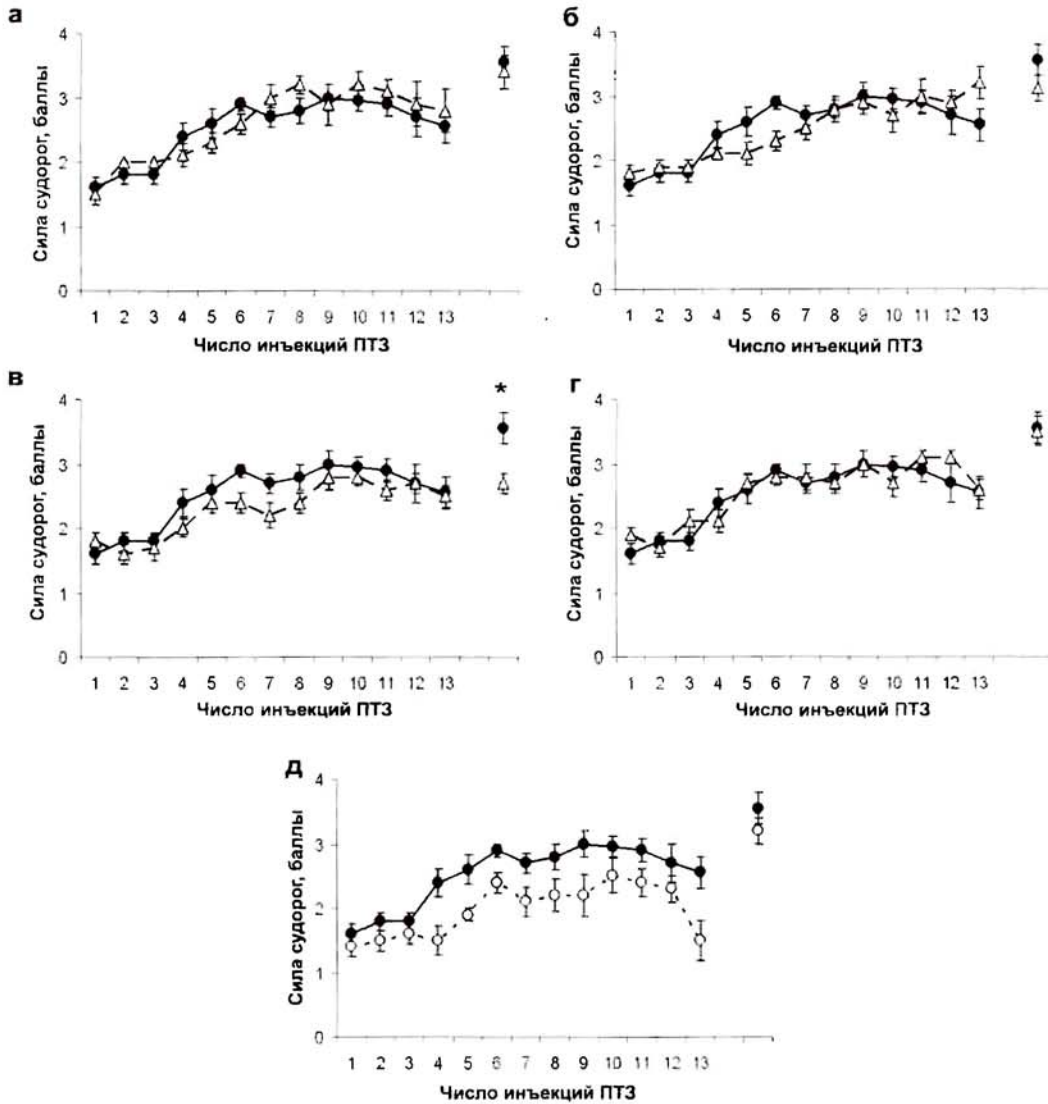


Рис. 3. Сила судорог животных, получавших кортексин или диазепам до и во время выработки ПТЗК, по сравнению с животными контрольной группы.

Сплошная линия — контрольная группа. Пунктирная линия — группы животных, получавших кортексин в дозе 0,015 мг/кг (а), 0,15 мг/кг (б), 1,0 мг/кг (в), кортексин в комплексе с наночастицами (г) и диазепам в дозе 0,2 мг/кг (а).

* — отличие от контрольной группы ($p < 0,05$; тест Ньюмена—Кейлса). Группа животных, получавших диазепам, отличалась от контрольной группы на всем протяжении выработки ПТЗК: $F(1,17) = 5,52$; $p = 0,03$.

молекулярном уровне речь идет об изменениях экспрессии генов, уровня кальция в ткани мозга, функции ионных каналов и рецепторов, а также метаболизма с развитием сигнальных каскадов.

Эпилепсию вообще можно рассматривать как пример aberrантных пластических преобразований [21]. В связи с этим можно привести высказывание Y. Ben-Ari [8]: мозг при эпилепсии можно охарактеризовать «новым состоянием пластичности, при котором судороги порождают судороги». Так, при височной эпилепсии эти изменения отмечены в области зубчатой извилины.

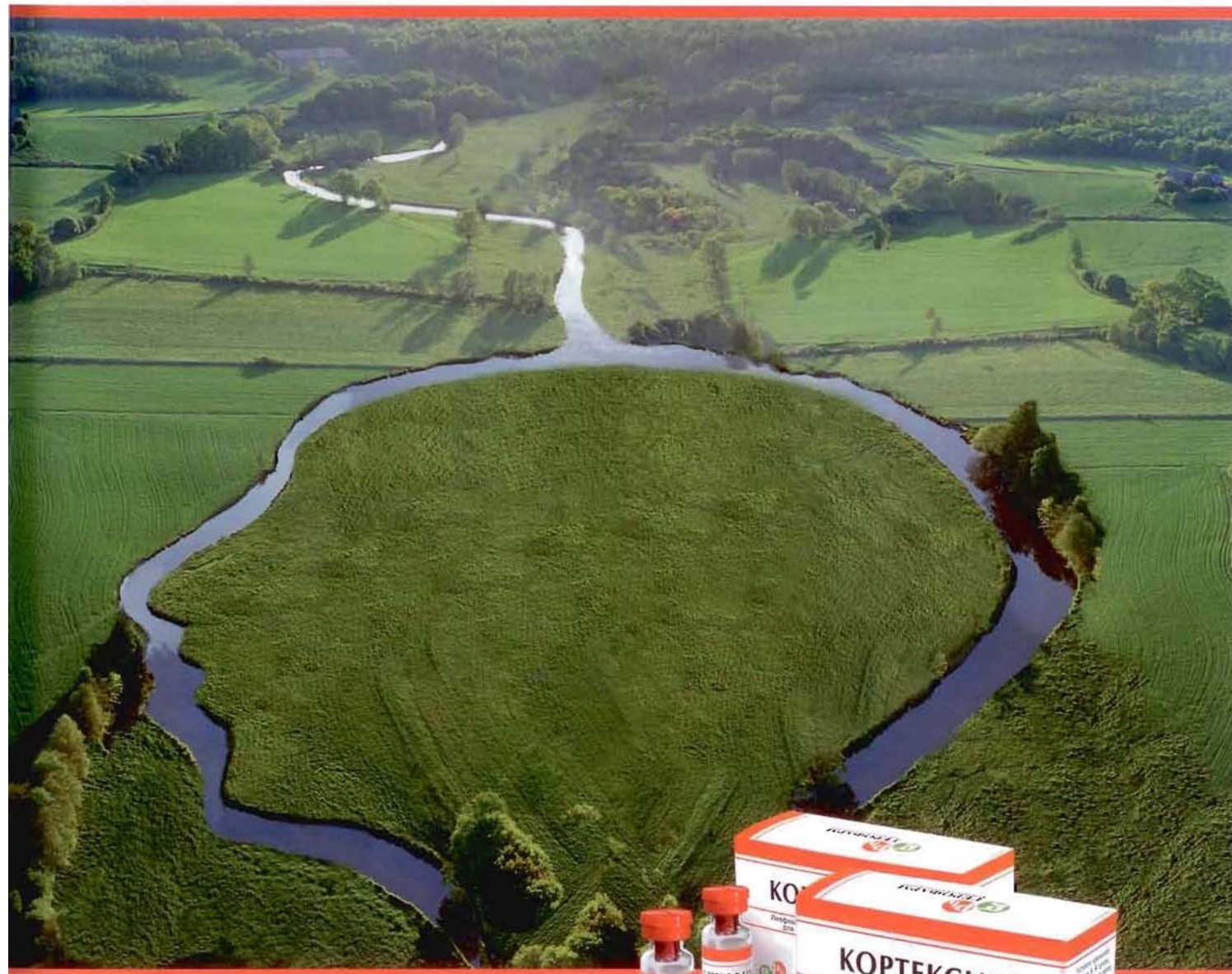
Исследования на грызунах подтвердили, что лимбические пароксизмы приводят к гибели нейронов и активации возбуждающих синапсов, которые участвуют в развитии последующих судорог. Запускающим сигналом в дан-

ном случае является формирование новых синапсов и усиление синаптической нейротрансмиссии. Новые синапсы являются aberrантными (т.е. формируются в участках, где они отсутствуют в норме) и содержат нехарактерные рецепторы. Aberrантная форма реактивной нейрональной пластичности обеспечивает последующую генерацию судорог. Эти процессы затрагивают структуры мозга, отвечающие за выполнение интегративных и мнемонических функций, и влияют на когнитивные процессы [21].

Можно полагать, что кортексин, являясь препаратом с метаболическим механизмом действия, способен корректировать метаболизм поврежденных участков нервной ткани, тем самым способствуя восстановлению нормальной пластичности нейронов. Очень сложно провести чет-

КОРТЕКСИН®

Работу мозга — в здоровое русло



Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.



Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

**ГЕРОФАРМ**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

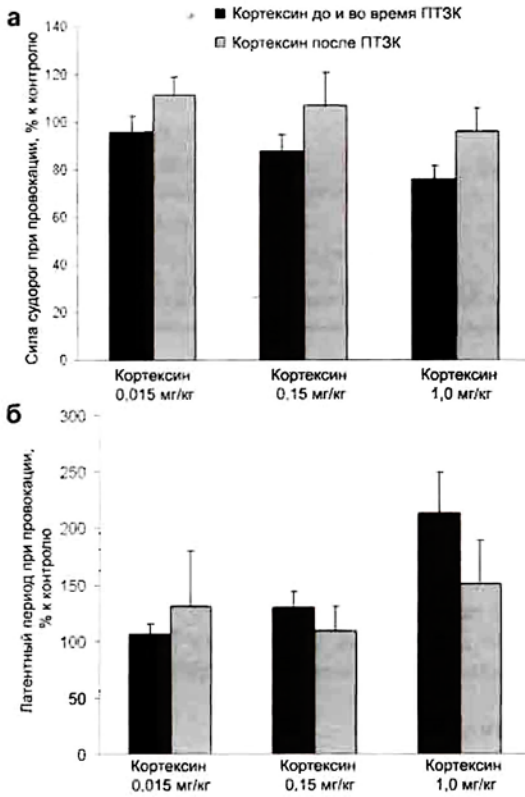


Рис. 4. Сравнение силы судорог (а) и латентного периода судорожной активности (б) у крыс, получавших кортиксин до и во время выработки ПТЗК (темные столбики), и у крыс, получавших кортиксин после выработки ПТЗК (светлые столбики).

Значения приведены к показателям контрольной группы в каждом эксперименте, принятым за 100%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабан П.М., Гуляева Н.В. Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход. Рос физиол журн 2006; 2: 145–151.
2. Букреева Т.В., Марченко И.В., Бородина Т.Н. и др. Частицы карбоната кальция и диоксида титана как основа контейнеров для доставки соединений в мозг. ДАН 2011; 440: 2.
3. Гулева В.И., Трубочева А.Н. Применение кортиксина в комплексном лечении эпилепсии у детей. TERRA MEDICA 2003; 2: 30: 19–21.
4. Дыконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов. Вестн воен.-мед акад 2011; 1: 33: 255–258.
5. Королева Н.Ю., Воронкова К.В., Тарабрин П.А. Нарушение когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. Обзорение психиатрии и медицинской психологии 2010; 4: 41–46.
6. Лешин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. 5-е изд. М: МЕД-пресс-информ 2011; 352.
7. Цыган В.И., Миролюбов А.В., Богословский М.М., Федосеев В.М. Эффективность кортиксина при лечении эпилепсии. TERRA MEDICA нова 2008; 4: 20–25.
8. Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? Dialogues Clin Neurosci 2008; 10: 17–27.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived Neurotrophic Factor. Growth Factors 2004; 22: 3: 123–131.
10. Franke H., Küttner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70: 291–303.
11. Goddard G.V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature 1967; 214: 92: 1020–1021.

кую грань между нормальной пластичностью и патологическими изменениями, которые составляют так называемый континуум пластичность—патология. Впервые это понятие было сформулировано J. McEachern и C. Shaw [14]. Основываясь на представлении об общности (плейотропности) основных молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона и принимающих участие в его повреждении и гибели, авторы пришли к выводу, что в рамках этого континуума могут быть рассмотрены все основные проявления эпилепсии — от нормального осуществления когнитивных функций до нейродегенерации мозга и судорожной активности. Другими словами, на молекулярном уровне не происходят заведомо патологические реакции: все биохимические процессы реализуются как в нормальном состоянии, так и при патологии. Патологические изменения развиваются в результате сбоя «нормальных» механизмов и заключаются в том, что изначально нормальные реакции в таком случае осуществляются в иной степени, в иной период, в иных клетках, клеточных или внеклеточных компартментах, с иным субстратом (ферменты) [1]. Учитывая, что механизм действия кортиксина включает оптимизацию баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина и ГАМК, предотвращение образования свободных радикалов, представляется, что введение кортиксина создает необходимые условия для нормализации патологически выраженной пластичности нервной системы и, таким образом, оказывает долговременный антиэпилептический эффект.

Проведенные эксперименты подтверждают возможность и оправданность клинического применения кортиксина у пациентов с когнитивными эпилептическими дезинтеграциями в стадии клиничко-электроэнцефалографической ремиссии. Материалы данного исследования подтверждают обоснованность клинического применения кортиксина в терапии данной патологии головного мозга.

12. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol 1969; 25: 3: 295–330.
13. McEachern J.C., Shaw C.A. An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model. Brain Res Brain Res Rev 1996; 22: 1: 51–92.
14. McEachern J.C., Shaw C.A. The plasticity-pathology continuum: defining a role for the LTP phenomenon. J Neurosci Res 1999; 58: 1: 42–61.
15. McNamara J.O., Bonhaus D.W., Shin C. et al. The kindling model of epilepsy: a critical review. CRC Crit Rev Clin Neurobiol 1985; 1: 343–391.
16. McNamara J.O. Analyses of the molecular basis of kindling development. Psychiatry Clin Neurosci 1995; 49: 175–178.
17. Pavlova T., Stepanichev M., Gulyaeva N. Pentylenetetrazole kindling induces neuronal cyclin B1 expression in rat hippocampus. Neurosci Lett 2006; 392: 154–158.
18. Pavlova T.V., Yakovlev A.A., Stepanichev M.Y., Gulyaeva N.V. Pentylenetetrazol kindling in rats: Is neurodegeneration associated with manifestations of convulsive activity? Neurosci Behav Physiol 2006; 36: 741–748.
19. Pavlova T.V., Fesenko G.N., Gekht A.B. et al. Convulsive activity in the electroencephalogram in rats sensitive and tolerant to pentylenetetrazol kindling. Neurosci Behav Physiol 2010; 40: 239–244.
20. Petrov A.I., Volodkin D.V., Sukhorukov G.B. Protein-calcium carbonate coprecipitation: a tool for protein encapsulation. Biotechnol Prog 2005; 21: 3: 918–925.
21. Scharfman H.E. Epilepsy as an Example of Neural Plasticity. Neuroscientist 2002; 8: 2: 154–173.
22. White H.S. Animal models of epileptogenesis. Neurology 2002; 59: 5: 7–14.

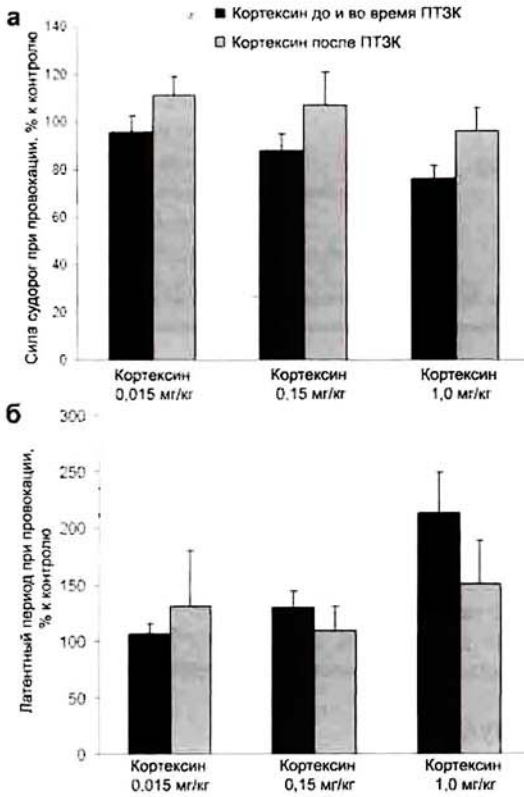


Рис. 4. Сравнение силы судорог (а) и латентного периода судорожной активности (б) у крыс, получавших кортексин до и во время выработки ПТЗК (темные столбики), и у крыс, получавших кортексин после выработки ПТЗК (светлые столбики).

Значения приведены к показателям контрольной группы в каждом эксперименте, принятым за 100%.

кую грань между нормальной пластичностью и патологическими изменениями, которые составляют так называемый континуум пластичность—патология. Впервые это понятие было сформулировано J. McEachern и С. Shaw [14]. Основываясь на представлении об общности (плейотропности) основных молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона и принимающих участие в его повреждении и гибели, авторы пришли к выводу, что в рамках этого континуума могут быть рассмотрены все основные проявления эпилепсии — от нормального осуществления когнитивных функций до нейродегенерации мозга и судорожной активности. Другими словами, на молекулярном уровне не происходят заведомо патологические реакции: все биохимические процессы реализуются как в нормальном состоянии, так и при патологии. Патологические изменения развиваются в результате сбоя «нормальных» механизмов и заключаются в том, что изначально нормальные реакции в таком случае осуществляются в иной степени, в иной период, в иных клетках, клеточных или внеклеточных компартментах, с иным субстратом (ферменты) [1]. Учитывая, что механизм действия кортексина включает оптимизацию баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина и ГАМК, предотвращение образования свободных радикалов, представляется, что введение кортексина создает необходимые условия для нормализации патологически выраженной пластичности нервной системы и, таким образом, оказывает долговременный антиэпилептический эффект.

Проведенные эксперименты подтверждают возможность и оправданность клинического применения кортексина у пациентов с когнитивными эпилептическими дезинтеграциями в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии. Материалы данного исследования подтверждают обоснованность клинического применения кортексина в терапии данной патологии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадабан П.М., Гуляева Н.В. Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход. Рос физiol журн 2006; 2: 145—151.
2. Букрева Т.В., Марченко И.В., Бородин Т.Н. и др. Частицы карбоната кальция и диоксида титана как основа контейнеров для доставки соединений в мозг. ДАН 2011; 440: 2.
3. Гуляева Н.В., Трубочева А.Н. Применение кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей. TERRA MEDICA 2003; 2: 30: 19—21.
4. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов. Вестн воен.-мед акад 2011; 1: 33: 255—258.
5. Королева Н.Ю., Воронкова К.В., Тарабрин П.А. Нарушение когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. Обзорные психиатрии и медицинской психологии 2010; 4: 41—46.
6. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. 5-е изд. М: МЕД-пресс-информ 2011; 352.
7. Цыган В.Н., Миролюбов А.В., Богославский М.М., Федосеев В.М. Эффективность кортексина при лечении эпилепсии. TERRA MEDICA nova 2008; 4: 4: 20—25.
8. Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? Dialogues Clin Neurosci 2008; 10: 17—27.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived Neurotrophic Factor. Growth Factors 2004; 22: 3: 123—131.
10. Franke H., Kitzner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70: 291—303.
11. Goddard G.V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature 1967; 214: 92: 1020—1021.
12. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol 1969; 25: 3: 295—330.
13. McEachern J.C., Shaw C.A. An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model. Brain Res Brain Res Rev 1996; 22: 1: 51—92.
14. McEachern J.C., Shaw C.A. The plasticity-pathology continuum: defining a role for the LTP phenomenon. J Neurosci Res 1999; 58: 1: 42—61.
15. McNamara J.O., Bonhaus D.W., Shin C. et al. The kindling model of epilepsy: a critical review. CRC Crit Rev Clin Neurobiol 1985; 1: 34—391.
16. McNamara J.O. Analyses of the molecular basis of kindling development. Psychiatry Clin Neurosci 1995; 49: 175—178.
17. Pavlova T., Stepanichev M., Gulyaeva N. Pentylenetetrazole kindling induces neuronal cyclin B1 expression in rat hippocampus. Neurosci Lett 2006; 392: 154—158.
18. Pavlova T.V., Yakovlev A.A., Stepanichev M.Y., Gulyaeva N.V. Pentylenetetrazol kindling in rats: Is neurodegeneration associated with manifestations of convulsive activity? Neurosci Behav Physiol 2006; 36: 741—748.
19. Pavlova T.V., Fesenko G.N., Gekht A.B. et al. Convulsive activity in the electroencephalogram in rats sensitive and tolerant to pentylenetetrazol kindling. Neurosci Behav Physiol 2010; 40: 239—244.
20. Petrov A.I., Volodkin D.V., Sukhorukov G.B. Protein-calcium carbonate coprecipitation: a tool for protein encapsulation. Biotechnol Prog 2005; 21: 3: 918—925.
21. Scharfman H.E. Epilepsy as an Example of Neural Plasticity. Neuroscientist 2002; 8: 2: 154—173.
22. White H.S. Animal models of epileptogenesis. Neurology 2002; 59: 5: 7—14.