

В.И. МАМЧУР, В.И. ОПРЫШКО, К.А. КРАВЧЕНКО, А.В. КУНИК

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ НООТРОПОВ ПРИ КОГНИТИВНОМ ДЕФИЦИТЕ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ МОЗГА

Днепропетровская государственная медицинская академия

Среди многообразных форм патологии ЦНС одно из ведущих – третье место занимают эпилептические расстройства, степень распространения которых имеет четкую тенденцию к росту. Независимо от этнических и географических признаков эпилепсия встречается у 1-2% людей. Примерно у 5% людей в течение жизни имеет место хотя бы один эпилептический приступ.

Нарушение когнитивных функций и различные формы эпилепсии в клинике нередко наблюдаются вместе [32, 34], и причиной нарушения умственной деятельности у этих больных могут стать состояния, не связанные с основным заболеванием:

- различные соматические заболевания;
- расстройства мозгового кровообращения различного генеза;
- стресс;
- утрата умственной работоспособности, жизненных интересов и целей при старении организма, в том числе сенильные деменции;
- астенические и депрессивные состояния после черепно-мозговой травмы, нейроинфекций, отравлений;
- нарушения, вызванные нерациональным приемом алкоголя;
- в педиатрии церебрастенические, энцефалопатические нарушения, возникающие у недоношенных детей вследствие внутриутробной асфиксии плода, травм (в том числе и родовых) мозга и т.д.;
- использование нейропсихотропных средств депримирующего типа действия.

Но и сама эпилепсия, как хроническая неврологическая патология вызывает когнитивный и «эпилептический» дефицит, который может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим хроническим, деградирующим (развитие эпилептического слабоумия). Ключевым моментом эпилептического слабоумия является нарушение мышления. У больных развивается общая замедленность, инертность психической деятельности, снижение познавательных способностей. В нарушении познавательной деятельности больных эпилепсией выделяют два механизма:

- снижение степени активности психической деятельности за счет уменьшения уровня ее энергообеспечения;
- качественные изменения интеллекта на фоне сохранности его уровневых характеристик,

вызываемые, по-видимому, локализацией и латеризацией очагов пароксизмальной активности в головном мозге [12].

Предполагают, что мнестические, когнитивные, аффективные и поведенческие психические нарушения связаны с выраженностью патологической спайковой и медленноволновой активности в медиобазальных отделах височных долей, лимбической извилине, лобных отделах мозга. Кроме того, в эксперименте было показано, что после многократной эпилептиформной активности происходит повреждение гиппокампа и непосредственно связанных с ним структур мозга [3, 31]. Поэтому отсроченное влияние судорожной активности на протекание информационных процессов в мозге может осуществляться как следствие таких повреждений, когда изменяются синаптические связи (возникновение эпилептической долговременной потенциации), меняются функциональные характеристики нервных сетей [33, 34].

В соответствии с общепринятой концепцией эпилепсии больные с этим заболеванием вынуждены длительно, а порой всю жизнь принимать антиконвульсанты. Первоначальной задачей противосудорожных средств является подавление постоянных эпилептических разрядов, дезорганизирующих работу интегративных систем мозга. В то же время, эти препараты либо сами, либо посредством своих метаболитов оказывают не только саногенное, но и патологическое влияние на различные звенья обмена [14]. В частности, они, особенно применяемые в больших дозах, могут ослаблять когнитивные процессы, уменьшать объем памяти и скорость воспроизведения энграмм, существенно снижать интеллектуальный индекс (IQ) [32]. Сочетание нескольких антиконвульсантов оказывает более выраженное подавляющее действие на функцию памяти.

Наряду с этим, длительный прием антиэпилептических препаратов приводит к снижению дыхательной активности тканей мозга, разобщению дыхания с фосфорилированием, что усугубляет метаболические нарушения, вызванные эпилептическим процессом [20]. Именно эти механизмы зачастую определяют внепароксизмальные проявления болезни, которые остаются за пределами терапевтического воздействия.

Так известно, что повторяющиеся эпилептические припадки сопровождаются стойкими нарушениями обмена веществ в головном мозге и зна-

чительными дисгемическими нарушениями [10]. Локальная тканевая гипоксия при судорогах приводит к избыточному выбросу глутамата, запуску ряда нейрхимических реакций с накоплением избыточного количества свободных радикалов кислорода, развитию «оксидантного стресса», усилению эксайтотоксических эффектов, перевозбуждению и повреждению глутаматных рецепторов. Так, при изучении показателей оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами, была выявлена стимуляция свободно-радикального окисления с накоплением продуктов перекисного окисления липидов [10]. Образование активных форм кислорода стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, включающихся в каскад апоптических процессов при эпилепсии.

Эпилептиформная активность сопровождается резким повышением содержания свободных жирных кислот в коре мозга [32, 33], а также изменением содержания некоторых фосфолипидов [21]. Как следствие гидролиза мембранных липидов и высвобождения свободных жирных кислот и диацилглицеролов, изменяются некоторые свойства нейронных мембран, например, микровязкость, проводимость ионных каналов, активность мембрано-связанных ферментов.

В то же время повреждение мембраны или метаболизма нейрона приводит к изменению его чувствительности и повышению нейронной возбудимости. Полярность мембраны нейронов поддерживается за счет деятельности ионного насоса, требующего адекватного энергетического обеспечения, в связи с чем тенденция к деполяризации мембран нейронов, в том числе пароксизмальный деполяризационный сдвиг мембранного потенциала может усиливаться при расстройстве метаболической генерации энергии. Этот процесс в определенной степени связан с возникающим и прогрессирующим дисбалансом между ограниченными возможностями кровоснабжения и повышенным энергетическим спросом при судорогах.

Поэтому целесообразно сочетать антиэпилептические препараты с препаратами, влияющими на окислительно-восстановительные процессы, нормализующими метаболизм ЦНС, повышающими энергообеспеченность тканей. Такими препаратами являются нейрометаболические средства, обладающие способностью защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям (гипоксия → ишемия, травма мозга, эпилепсия и пр.), а также снижать неврологические дефициты, восстанавливать нарушенные мнестические и мыслительные функции. Достоинством ноотропов (нейрометаболических церебропротекторов) является то, что:

- они не оказывают выраженного психостимулирующего и седативного действия;
- не вызывают специфического изменения биоэлектрической активности;
- обладают антигипоксическим действием;

- восстанавливают интеллектуальные и мнестические функции: повышают способность к обучению, улучшают память.

Они повышают утилизацию глюкозы и образование АТФ, биосинтез белков и РНК, снижают липопереокисление, стабилизируют плазматические мембраны, т.е. нормализуют разрушения, вызванные пароксизмальной активностью мозга, а значит участвуют в процессах эпилептогенеза мозга.

Положительным моментом применения нейрометаболических церебропротекторов при эпилепсии является их способность повышать устойчивость мозга к гипоксии (судороги), улучшать микроциркуляцию в мозге, активировать пластические процессы в ЦНС (конвульсии вызывают апоптоз), а главное, усиливать интегративные механизмы мозга (улучшение процессов памяти, мышления, оперантной деятельности). В тоже время возникают вопросы: как проявляется действие ноотропов в условиях патологии мозга — эпилепсии; не опасно ли их применение в плане влияния на судорожную готовность; не принесут ли они вред больному?

Способность отдельных препаратов группы ноотропов проявлять противосудорожные свойства известна со времени начала их применения в клинической практике, однако их использование с этой целью достаточно ограничено [26]. Это объясняется тем, что противосудорожный потенциал антиамнестических средств уступает существующим сегодня профильным средствам антиконвульсивного ряда. В эксперименте было показано, что ГАМК и мелатонин дозозависимо удлиняли латентный период наступления судорог у крыс [26]. Сравнивали в экспериментах на мышцах с использованием бикакуллина, коразола или максимального электрошока для индукции судорог противосудорожные эффекты N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона, N-КМФП и пирацетама. Регистрировали клонические, тонические и клонико-тонические судороги и летальность. В опыте с бикакуллином N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон в дозах 100 и 300 мг/кг полностью блокировал его судорожный эффект и предупреждал гибель животных в 100% случаев. Напротив, пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг не блокировал судорожный эффект бикакуллина. В дозе 100 мг/кг N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон частично устранял судороги и на 25 % уменьшал летальность при введении пентилентетразола, а в дозе 6000 мг/кг полностью предотвращал развитие судорог и гибель мышечей. Пирацетам дозах 300 и 600 мг/кг противосудорожным действием по отношению к коразолу не обладал.

N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон оказывал также выраженное защитное действие и в отношении судорог, вызванных МЭШ. В дозе 100 мг/кг он предупреждал судороги и гибель у 75 % мышечей, а в дозах 300 и 450 мг/кг — у 100 % животных. Пирацетам в этом тесте не проявлял противосудорожного действия [5].

В клинических исследованиях отдельные ноотропы тоже зарекомендовали себя как лекарствен-

ные препараты, снижающие пароксизмальную активность. Так использование N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона в комплексном лечении больных с различными формами эпилепсии приводило к уменьшению частоты приступов, позволяя предупредить их появление. Лучшие результаты были достигнуты при идиопатической и криптогенной формах эпилепсии с первично-генерализованными припадками, что подтверждалось не только клиническими данными, но и положительной динамикой электроэнцефалографии. Кроме того, заслуживает внимания отмеченная авторами тенденция к стабилизации противосудорожных препаратов в крови при использовании среднесуточной дозы, меньшая частота побочных эффектов препаратов у больных, принимавших не только антиконвульсанты, но и N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон [7].

В своих исследованиях мы поставили следующие задачи:

- Изучить: изменяется ли повышенная судорожная готовность мозга под влиянием ноотропов?
- Определить выраженность мнемотропного эффекта при эпилепсии.
- Исследовать влияние нейрометаболических церебропротекторов на эмоционально – двигательную сферу.
- Установить метаболические эффекты ноотропов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 367 белых нелинейных крысах обоего пола весом 180-220 г. Все экспериментальные процедуры осуществляли согласно “Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях” [15, 23]. Животные были разделены на группы в зависимости от вводимого препарата: I – крысы, которым вводили энтроп в дозах 100, 300 и 600 мг/кг (производства «Олайнфарм», Латвия); II – пирacetам в дозах 100, 300 и 600 мг/кг (производства «Фармак», Украина); III – олатропил в дозах 250 и 500 мг/кг (производства «Олайнфарм», Латвия); IV – ноофен в дозах 250 и 500 мг/кг (производства «Олайнфарм», Латвия). Все препараты вводили в виде суспензии в течение 20 дней внутрижелудочно с помощью зонда. В другой серии крыс разделили на такие группы: I – пирacetам 500 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг (производства «Здоровье», Украина); II – энтроп 300 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; III – энтроп 600 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; IV – ноофен 500 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; V – олатропил 250 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; VI – олатропил 500 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; VII – карбамазепин 15 мг/кг. Все ноотропы вводили аналогично предыдущей серии, а карбамазепин однократно за 40 мин до создания судорожной патологии. Судороги моделировали по методике максимального электрошока (МЭШ). Поскольку тест МЭШ является неспецифическим по отношению к механизму действия, воссоздает очень четкую картину судорог, он наряду с коразоловым тестом является идеальной моделью для первичного

скрининга значительного количества потенциальных противосудорожных препаратов. Считается, что МЭШ выявляет эффективность препарата при лечении больших судорожных припадков [33], а также парциальных пароксизмов [3]. В то же время МЭШ является моделью эпилепсии у человека, вызванной прямой стимуляцией центров мозга, опосредующих генерализацию припадков. Электрический шок, проходя диффузно через мозг, избирательно влияет на структуры с наименьшим порогом (гиппокамп, лимбическая система, гипоталамус). Припадок развивается по стереотипу, что свидетельствует о распространении разряда по определенному пути. Максимальный электрошок вызвали с помощью ушных электродов, используя надпороговое раздражение постоянным током (50 Гц, 50 мА, 0,2 с). Непосредственно перед наложением зажимов с электродами ушные раковины крысы протирали физиологическим раствором для обеспечения максимальной электропроводности. После этого подавали ток. Оценивали количество крыс с тоническими судорогами и продолжительность судорог [22].

Для биохимических исследований животных выводили из эксперимента в утреннее время, под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг) на 21-е сутки эксперимента (первые 20 дней – введение ноотропов, на 21-й день – МЭШ-воздействие). После достижения глубокого наркоза (из биоэтических соображений) у животных с ПСГ быстро раскрывалась черепная коробка, извлекали фронтальный участок коры больших полушарий и ткань мозга замораживали в жидком азоте. Состояние углеводно-энергетического обмена определяли по уровню адениловых нуклеотидов, лактата, пирувата, малата [11, 16, 24]. Интенсивность процессов свободно-радикального окисления в тканях головного мозга оценивали по накоплению продуктов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы и каталазы [1, 18, 25].

Модель аудиогенных судорог формировалась следующим образом. Отбор животных по уровню судорожной готовности проводили в металлической камере размером 80-40-20 см с крышкой из органического стекла. В качестве звукового раздражителя использовали звук электрического звонка. Длительность звука была 120 с, мощность на уровне дна камеры - 96 Дц. Оценку способности животных с повышенной судорожной готовностью мозга к обучению и запоминанию аверсивного стимула проводили в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [8]. Данная методика основана на врожденном стремлении крыс к ограниченному затемненному пространству. Обучение крыс проводили в двухкамерной установке, состоящей из двух отсеков – светлого и темного. Крысу помещали в светлый отсек, фиксировали латентное время захода в темный отсек, где крыса получала удар током и выбегала в светлый отсек. Воспроизведение УРПИ проверяли через 24 часа. О сохранности навыка судили

Влияние ноотропов на проявления максимальных электрошоковых судорог у крыс ($n=10$)

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Кол-во крыс с электрошоковыми судорогами	Длительность электрошоковых судорог, сек		Длительность тонической экстензии задних конечностей, сек	
			М + m	% откл.	М + m	% откл.
МЭШ (контроль)		10	49,0 + 2,89		25,5 + 2,58	
Энтроп	100	7	21,6* + 3,56	-55,9	5,7* + 0,94	-77,7
	300	4	15,6* + 2,83	-68,2	3,9 + 0,43	-84,7
	600	0	-	-100	-	-100
Пирацетам	100	10	45,3 + 3,07	-7,6	22,9 + 3,34	-10,2
	300	10	41,2 + 9,41	-15,9	20,7 + 3,89	-21,6
	600	9	36,6 + 1,70	-25,3	16,9 + 2,20	-33,4
Олатропил	250	9	38,9 + 7,29	-20,4	15,7* + 2,70	-38,4
	500	4	24,1* + 2,44	-50,8	7,4* + 2,05	-71
Ноофен	250	5	39,5 + 5,82	-19,3	14,9* + 2,10	-41,3
	500	2	17,9* + 2,27	-63,4	14,9* + 1,20	-41,6

Примечание: * - $p < 0,05$ (различия достоверны по сравнению с контролем)

по изменению латентного времени захода крысы в тёмный отсек. Также отмечали количество крыс, не зашедших в тёмную камеру. Условную реакцию пассивного избегания у животных проверяли на 21-й день внутрижелудочного введения нейрометаболических церебропротекторов и физиологического раствора контрольной группы животных.

Регистрацию показателей двигательной-исследовательской и эмоциональной активности у животных с повышенной судорожной готовностью проводили на 21-й день после введения препаратов. Тест «Открытое поле» позволяет определить тип действия исследуемого вещества на центральную нервную систему [8, 13, 17].

Полученный цифровой материал обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показали, что под воздействием максимального электрошокового воздействия у всех животных контрольной группы развивались тонические судороги, продолжительность которых составляла $49,0 \pm 2,89$ с при длительности тонической экстензии задних конечностей $25,5 \pm 2,58$ с (табл. 1).

Установлено, что применение энтропа (600 мг/кг интрагастрально в течение 20 дней до тестирования) полностью предупреждало возникновение судорожного синдрома у животных опытной группы. При этом ноофен (500 мг/кг) – также вызывал противосудорожный эффект, но слабее, чем энтроп. Введение данного препарата приводило к полному отсутствию судорог у половины грызунов, сокращению времени экстензии задних конечностей на 41,6% ($p < 0,05$) и общей длительности судорог на 63,4% ($p < 0,05$) (табл. 1). Олатропил в максимальной дозе (500 мг/кг) предупреждал возникновение судорог у 60% животных.

Примечательно, что назначение пирацетама в данных условиях эксперимента практически не влияло на параметры судорожного приступа, вызываемого МЭШ-воздействием.

При курсовом, в течение 20 дней, введении ноотропов выявлено выраженное их влияние на показатели углеводно-энергетического обмена у крыс с высокой пароксизмальной активностью. Наиболее активным оказался энтроп (600 мг/кг). Так, на следующие сутки после однократного МЭШ-воздействия на фоне предшествующего 20-дневного введения энтропа в дозе 600 мг/кг, наблюдалось увеличение

содержания АТФ на 61% ($p < 0,05$), снижение уровня лактата на 28% ($p < 0,05$), при этом происходило повышение содержания пирувата на 67% ($p < 0,05$) и малата – на 154% ($p < 0,05$). Также мы исследовали влияние ноотропов на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). В данном случае также энтроп (600 мг/кг) оказывал наилучший протекторный эффект, активируя антиоксидантную систему – активность супероксиддисмутазы повышалась на 205% ($p < 0,05$), каталазы – на 156% ($p < 0,05$), при этом снижалось содержание продуктов ПОЛ: малонового диальдегида – на 33% ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов – на 78% ($p < 0,05$). Несколько меньшей активностью по биохимическим показателям головного мозга крыс с ПСГ обладал ноофен (500 мг/кг) и олатропил в дозе 500 мг/кг. Пирацетам (600 мг/кг) показал наименьшие защитные свойства по данным показателям.

Продуктивным подходом к повышению эффективности и снижению нейротоксического действия антиконвульсантов является их комбинированное использование с антиоксидантами [10], что обосновывается данными последних лет о важной роли свободнорадикальных процессов в патогенезе эпилепсии [11]. Поэтому нам показалось интересным комбинированное введение карбамазепина – одного из широко применяемых антиконвульсантов с нейрометаболическими церебропротекторами при судорогах.

Среди комбинаций ноотропов с антиконвульсантом наибольшую активность проявили энтроп



Рисунок 1. Изменения судорожной готовности мозга при сочетанном введении ноотропов с карбамазепином на модели МЭШ

Примечание: * - $p < 0,05$ (различия достоверны по сравнению с контролем)

(600 мг/кг) с карбамазепином в подпороговой дозе 10 мг/кг. При этом длительность электрошоковых судорог снижалась на 78% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы животных, а длительность тонической экстензии задних конечностей крыс становилась короче на 80% ($p < 0,05$). Также хорошо показало себя комбинированное введение ноофена (500 мг/кг) с карбамазепином (10 мг/кг), когда продолжительность судорог и длительность тонической экстензии задних конечностей уменьшалась вдвое. Олатропил (500 мг/кг), введенный вместе с карбамазепином (10 мг/кг) снижали длительность электрошоковых конвульсий на 70% ($p < 0,05$), тоническую экстензию задних конечностей - на 66% ($p < 0,05$). Перечисленные выше комбинации равнозначны по силе действия монопрепарату карбамазепину в средней эффективной дозе 15 мг/кг (рис. 1). Пирацетам (500 мг/кг), энтроп (300 мг/кг) и олатропил (250 мг/кг) не изменяли антипароксизмальную активность карбамазепина.

Исследование влияния ноотропов на когнитивные функции проводилось с применением теста УРПИ. Опыты проведены на 38 крысах с высокой судорожной готовностью (модель «аудиогенных судорог»), у которых вырабатывалась условная реакция пассивного избегания. В качестве контроля использовали группу из 38 животных.

Наши исследования показали (табл. 2), что в процессе выработки условного навыка пассивного избегания у животных с высокой пароксизмальной активностью головного мозга четко прослеживаются особенности, характеризующие условно-рефлекторную деятельность при данной патологии мозга. Прежде всего, период обучения УРПИ в обеих группах имел некоторые различия. В группе неамнезированных крыс, у которых отмечалась высокая судорожная готовность мозга, практически в 2,3 раза чаще наблюдалась достоверно значимая (63,3%) по сравнению с интактными животными (27,3% ($p < 0,05$)) утрата выработанного навыка на электрокожное раздражение. Однако следует от-

метить, что в группе амнезированных крыс наблюдалась в 37,3% ($p < 0,05$) случаев сопоставимое с контролем (33,3% ($p < 0,05$)) ухудшение восстановления памятного следа, то есть выработка УРПИ у животных с эпилептичностью отличалась от контрольной группы животных лишь нарушениями краткосрочной памяти.

Введение энтропа (600 мг/кг) животным с высокой пароксизмальной активностью не вызывало торможения УРПИ – угашения реакции не наблюдалось ни у одного из животных. У крыс с амнезией энтроп существенно улучшал восстановление утраченного навыка (92,3% ($p < 0,05$)).

Сходную реакцию на воспроизведение памятного следа проявлял ноофен (500 мг/кг): угашение реакции наблюдалось у 20% ($p < 0,05$) животных, а восстановление выработанного рефлекса среди амнезированных крыс составило 66,6% ($p < 0,05$). Олатропил (500 мг/кг) и пирацетам (600 мг/кг) оказывали подобное влияние на мнестические процессы по методике УРПИ у крыс с повышенной судорожной готовностью мозга.

Поведение животных в «открытом поле» оценивали через 30-40 мин после воздействия звукового раздражителя.

Таблица 2

Влияние судорожной готовности мозга на воспроизведение энграмм памяти в эксперименте

Показатели	Выработанное УРПИ		Амнезированные	
	количество	% угашения	количество	% восстановления
Опыт	22	59,1*	16	43,7*
Контроль	26	34,6*	12	33,3*

Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно по сравнению с исходным фоном

Таблица 3

Влияние нейрометаболических церебропротекторов на воспроизведение энграмм памяти у животных с повышенной судорожной готовностью мозга

Препарат	Выработанное УРПИ		Амнезированные	
	количество	% угашения	количество	% восстановления
Энтроп 600	18	0	13	92,3*
Ноофен 500	20	20,0*	12	58,3*
Пирацетам 600	16	31,3*	14	42,8*
Олатропил 500	16	25,0*	12	50,0*

Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно по сравнению с исходным фоном

Наши исследования показали (табл. 4), что после действия звука (длительность звука 120 с, громкость звука на уровне пола камеры 96 Дц) у животных доминировало состояние тревоги, что проявлялось в увеличении количества фекальных шариков (85,7% ($p < 0,05$)) и длительности чистки (147,8% ($p < 0,05$)). В этих условиях наблюдалось снижение ориентировочно-исследовательских показателей реакции. Так, количество пересеченных крысой горизонтальных квадратов уменьшалось на 32% ($p < 0,05$), вертикальных стоек – на 66,1% ($p < 0,05$). Норковый рефлекс угнетался на 64,1% ($p < 0,05$). Следовательно, аудиогенные судороги изменяют поведение животных в тесте «открытое поле». В ранние сроки после воздействия звукового раздражителя (40–60 мин) на первый план выступает состояние тревоги у животных, что коррелирует с низкой двигательной и исследовательской активностью.

Таблица 4

Изменение поведения животных в тесте «открытое поле» после выработки у них повышенной судорожной готовности

Показатели	Через 1 час после звука
Горизонтали	-32,0%*
Вертикали	-66,1%*
Норки	-64,1%*
Болюсы	+85,7%*
Грумлинг	+147,8%*

Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно по сравнению с исходным фоном

На фоне действия энтропа (600 мг/кг) у животных с повышенной судорожной готовностью отмечалось резкое повышение локомоторной функции, что проявлялось в увеличении горизонтальной, вертикальной подвижности (соответственно на 303,3% ($p < 0,05$) и на 246,6% ($p < 0,05$)) и норкового рефлекса (на 94% ($p < 0,05$)). Состояние тревоги (оценивали по болюсам) подавлялось на 36,3 % ($p < 0,05$). При этом время чистки (груминг) сокращалось на 48,2% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы крыс с повышенной пароксизмальной активностью.

Направленность действия ноофена (500 мг/кг) совпадала с предыдущим препаратом. После его

введения у животных отмечалась высокая степень освоения поля, что выражалось в увеличении горизонтальных переходов (157,5% ($p < 0,05$)) и вертикальных стоек (86,4% ($p < 0,05$)). Эмоциональная активность снижалась на 84,8% ($p < 0,05$), количество актов груминга уменьшалось на 35,3% ($p < 0,05$). У животных, которым вводили препараты пираретам (600 мг/кг) и олатропил (500 мг/кг) наблюдали подобную картину поведения.

Следовательно, у животных с повышенной судорожной готовностью нейрометаболические церебропротекторы активируют локомоторную функцию, при этом снижая эмоциональную реактивность.

Таким образом, ноотропы проявляют себя не только как симптоматические противосудорожные средства, но и как препараты, проявляющие влияние на механизм эпилептогенеза. В механизме действия ноотропов, как и антиконвульсантов обнаружено много общих свойств: влияние на глутамат- и ГАМК-ергическую нейромедиаторную систему; возможность коррекции нарушений энергетического обмена; снижение показателей перекисного окисления липидов.

Ноотропы в комплексном лечении: дозозависимо потенцируют (энтроп, ноофен) положительные эффекты антиконвульсантов – возможность снижения дозы противосудорожного средства; оказывают нейропротекторный эффект при побочных действиях противосудорожной терапии; повышают когнитивную продуктивность и психическую активность.

Выводы:

1. Ноотропные препараты, кроме пираретама, обладают противосудорожными эффектами, выраженными в разной степени: энтроп>ноофен>олатропил.
2. Наиболее безопасными по показателям эмоционально-двигательной, мнемоторной активности и эффективными по противосудорожному действию, на фоне повышенной судорожной готовности мозга, являются комбинации ноофена с карбамазепином и энтропа с карбамазепином.
3. Нейропротекторный эффект мнемоторов проявляется не только в улучшении показателей памяти, но и в устранении эмоционально-двигательных нарушений, метаболических изменений, вызванных патологическими очагами возбуждения в мозге.

Таблица 5

Влияние нейрометаболических церебропротекторов на поведение животных с повышенной судорожной готовностью в тесте «Открытое поле»

Препарат	Горизонтали	Вертикали	Норки	Болюсы	Грумлинг
Энтроп 600 мг/кг	+302,3%*	+246,6%*	+94,0%*	-36,3%*	-48,2%*
Ноофен 500 мг/кг	+157,5%*	+86,4%*	+38,9%*	-84,8%*	-35,3%*
Пираретам 600 мг/кг	+99,1%*	+75,2%*	+44,6%*	+25,7%*	-56,5%*
Олатропил 500 мг/кг	+121,5%*	+113,6%*	+35,8%*	-44,4%*	-68,6%*

Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно по сравнению с исходным фоном