

Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на процессы эпилептогенеза

Л.В. Шалькевич¹, А.И. Кудлач¹, О.П. Назарова²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки, 3/3;

²Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии;

Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, 24

Контакты: Леонид Валентинович Шалькевич shalkevich_tut.by

В статье рассматриваются вопросы влияния гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) на эпилептогенез. Установлено, что оно осуществляется прямо и опосредованно. Прямое влияние заключается в снижении уровня возбуждения в клетках головного мозга посредством действия на мембранные каналы и рецепторы и регуляции синтеза определенных нейромедиаторов, опосредованное — в улучшении процессов созревания нейронов головного мозга, нивелировании стимуляции процессов возбуждения со стороны биологически активных веществ, ионов и других обладающих такой способностью агентов. Основные гормоны ГГНС, применяемые в терапии эпилепсии, — адренотропный гормон и глюкокортикоиды — влияют как на сам процесс эпилептогенеза, так и на индукцию/ингибирование собственных эффектов в соответствии с законом обратной связи секреции гормонов по оси. Механизм противоэпилептического действия гормонов ГГНС позволяет рассматривать их как полноценные антиэпилептические препараты в лечении фармакорезистентных и особых по своему генезу и течению форм эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, гормоны, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, антиэпилептическая терапия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-47-55

THE IMPACT OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM HORMONES ON EPILEPTOGENESIS

L.V. Shalkevich¹, A.I. Kudlach¹, O.P. Nazarova²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3/3 P. Brovka St., Minsk 220013, Republic of Belarus;

²Republican Research and Clinical center of Neurology and Neurosurgery; 24 F. Skorina St., Minsk 220114, Republic of Belarus

Some issues concerning the impact of hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPAS) hormones on epileptogenesis are discussed in the article. It was found, that they have a direct and indirect impact. Direct effect implies the reduction of excitation level in the brain cells by affecting membrane channels and receptors involved in the regulation of certain neurotransmitters synthesis. Indirect effect is realized through positive influence on the brain neurons maturation process, leveling the stimulation of excitation processes mediated by biologically active substances, ions and other agents. Adrenocorticotrophic hormone and glucocorticosteroids are the main hormones used in antiepileptic therapy. They have an impact both on epileptogenesis itself, and on induction/inhibition of their own effects in accordance with a feedback mechanism of hormones secretion. The mechanism of antiepileptic action of HPAS hormones allows considering them as true antiepileptic drugs for treatment of drug-resistant and special forms of epilepsy.

Key words: epilepsy, hormones, hypothalamic-pituitary-adrenal system, antiepileptic therapy

Эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся повторными приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, появляющимися в результате чрезмерных нейронных разрядов, возникающих в коре головного мозга. Примерно у 20 % пациентов приступы продолжаются, несмотря на проводимую терапию, и в таком случае речь идет о фармакорезистентных (труднокурабельных) формах эпилепсии. Помимо устойчивых к терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) форм эпилепсии также существуют определенные эпилептические синдромы, при которых, согласно многочисленным исследованиям, альтернативные методы лечения показали

большую клиническую эффективность по сравнению с «золотым стандартом» терапии АЭП. Важно также упомянуть тот факт, что в последнее время актуальным направлением эпилептологии как науки является поиск ранних предикторов формирования фармакорезистентности при различных формах эпилепсии в целях наиболее адекватного ведения пациентов с эпилепсией с момента постановки им данного диагноза и снижения тем самым клинических непосредственных и опосредованных проявлений заболевания [3].

В настоящее время в лечении фармакорезистентных эпилепсий наиболее часто используют следующие альтернативные методы: гормональную терапию (ГТ), иммуноглобулины, кетогенную диету

и электростимуляцию блуждающего нерва. Из них ГТ является наиболее предпочтительной ввиду высокой эффективности, доступности и неинвазивности (см. таблицу) [1, 2, 4].

Первые данные о применении кортикостероидов в лечении эпилепсии были опубликованы I. McQuarrie и соавт. в 1942 г. [27]. Использование дезоксикортикостерона, обладающего сильной минералокортикоидной активностью, авторы обосновывали своим эмпирическим опытом. В наблюдениях, описанных ими, приступы у пациентов с эпилепсией индуцировались потреблением большого количества воды при одновременном назначении антидиуретического гормона; в то же время у здоровых людей эффекта провокации приступов не отмечалось. Ввиду того, что дезоксикортикостерон имеет противоположное антидиуретическому гормону действие на экскрецию и реабсорбцию воды и электролитов, было выдвинуто предположение, что гормоны обладают антиэпилептическим действием. Таким образом, применяя дезоксикортикостерон в качестве АЭП, I. McQuarrie и соавт. удалось полностью вылечить 1 пациента с фармакорезистентной формой эпилепсии.

R. Klein and S. Livingston [23] в 1950 г. сообщили, что у 4 из 6 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией удалось достигнуть длительной ремиссии при применении адренокортикотропного гормона (АКТГ) в качестве АЭП. Ученые связывали достигнутый эффект с созданием АКТГ такого же положительно влияющего на элиминацию эпилептической активности метаболического состояния, как и при кетогенной диете.

В 1958 г. L. Sorel и A. Dusaucy-Bauloye [34] опубликовали статью, посвященную эффективности АКТГ в лечении детей с инфантильными спазмами; ученые также отметили улучшение поведения и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у наблюдаемых пациентов. В последующие несколько лет ряд исследований подтвердили значимость АКТГ в лечении инфантильных спазмов [13, 15, 24, 35]. С тех пор ГТ считается достоверно эффективным методом лечения некоторых фармакорезистентных форм эпилепсий.

В основе концепции механизма влияния ГТ на эпилептогенез в клетках головного мозга лежит прежде всего представление о физиологии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). По современным положениям, данная система представляет собой высокодифференцированный нейроэндокринный механизм, посредством которого организм осуществляет реакцию на различные виды чрезмерных раздражителей в рамках общего адаптационного синдрома (по Г. Селье) в целях поддержания внутреннего гомеостаза. Ввиду того, что патологическая импульсация, возникающая в нейронах головного мозга, является стрессорным воздействием

не только для центральной нервной системы (ЦНС), но и для всего организма в целом, активация ГГНС адекватна и обусловлена нормальным нейрофизиологическим функционированием. Тем не менее, в связи с определенными анатомо-физиологическими особенностями нервной и эндокринной систем в детском возрасте, эндогенная активация ГГНС в условиях эпилептогенеза в нейронах ЦНС может оказаться недостаточной, что приводит к нарушению гомеостаза в организме и способствует усилению повреждающего действия такого патологического агента, как чрезмерная возбуждающая импульсация. В такой ситуации применение ГТ в целях элиминации эпилептогенной активности в нейронах ЦНС является оправданным с позиции патофизиологии эпилептического процесса [6].

Для более полного понимания морфофизиологических и биохимических механизмов влияния гормонов ГГНС на процесс эпилептогенеза в детском возрасте необходимо остановиться на анатомо-физиологических основах нейроэндокринной системы и ее онтогенетических особенностях.

Гипоталамус расположен в базальной области промежуточного мозга и секретирует кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Первые ядра гипоталамуса появляются уже на 8-й неделе онтогенеза, а к 3-му месяцу происходит закладка всех гипоталамических структур. КРГ стимулирует синтез и секрецию АКТГ в кортикотропных клетках аденогипофиза. Регуляцию секреции КРГ осуществляют лимбическая система, ретикулярная формация среднего мозга и шишковидная железа посредством нейроаминов, эндорфинов и энкефалинов. Гипофиз, в свою очередь, располагается в одноименной ямке турецкого седла клиновидной кости и образуется как самостоятельная эндокринная железа на 5–7-й неделях гестации. Регуляция секреции АКТГ в аденогипофизе осуществляется положительным стимулирующим действием КРГ и отрицательной обратной связью со стороны надпочечников. Стоит отметить, что кортизол (предшественник глюкокортикостероидов (ГКС)) оказывает ингибирующее влияние и на синтез КРГ. Надпочечники начинают осуществлять свою функцию, в частности секрецию кортизола под влиянием АКТГ примерно с 9-й недели гестации [8] (рис. 1).

Таким образом, все гормоны ГГНС могут оказывать непосредственное и опосредованное действие на процесс эпилептогенеза. При подробном анализе физиологических и биохимических механизмов, происходящих при воздействии данного вида гормонов на нейроны ЦНС, а также с учетом основных патогенетических звеньев самого эпилептогенеза можно выделить определенные точки их приложения в качестве лекарственных препаратов для терапии эпилептического процесса в детском возрасте.

Сравнительная характеристика основных альтернативных методов лечения эпилепсии
Comparison of the main alternative methods for treatment of epilepsy

Терапия Therapy	Срок проведения The term	Показания к назначению Indications for use	Противопока- зания Contraindications	Эффектив- ность Efficacy	Осложнения Complications	Недостатки метода Disadvantages
Гормональная терапия Hormonal therapy	От несколь- ких недель до нескольких месяцев From several weeks to several months	Отдельные фармако- резистентные формы эпилепсии (синдромы Веста, Леннокса—Га-сто, Ландау—Клеффнера) — эффективность доказа- на Some forms of drug-resistant epilepsy (West syndrome, Lennox—Gastaut syndrome, Landau—Kleffner syndrome) — efficacy has been proved	Абсолютные: гиперчувствитель- ность к компонентам препарата Absolute: hypersensitivity to any component of the drug Относительные: заболевания желудочно-кишечного тракта, паразитарные и инфекционные заболевания, иммунодефицит, эндокринная патология, тяжелая печеночная/почечная недостаточность, системный остеопороз, гипотальбуемия Relative: gastrointestinal diseases, parasitic and infectious diseases, immunodeficiency, endocrine disorders, severe hepatic/renal failure, osteoporosis, hypocalbunemia	Клиническая ремис- сия составляет 50–60 % для инфан- тильных спазмов; для других видов присту- пов эффективность варьирует от 20 до 50 % In case of infantile seizures, clinical remission is achieved in 50–60 % of the patients. In case of other seizures, the efficacy varies from 20 to 50 %	Усиление эмоцио- нальной нестабиль- ности и психотиче- ских расстройств, синдром отмены, нарушение динами- ки роста и развития, нарушения со стороны костной и эндокринной систем, синдром Кушинга Increase of emotional instability and psychotic disorders, withdrawal syndrome, impairment of growth and development, skeletal and endocrine disorders, Cushing's syndrome	Вероятное возобно- вление приступов после окончания терапии Possible recurrence of seizures after the end of therapy
Кетогенная диета Ketogenic diet	Минимум 1–2 года At least 1–2 years	Фармакорезистентные формы эпилепсии в раннем возрасте (синдром Леннокса—Га- сто) Drug-resistant epilepsies at early age (Lennox—Gastaut syndrome) Приступы при струк- турных изменениях мозга, перинатальных поражениях централь- ной нервной системы, асфиксии, родовой травме Seizures due to structural changes in the brain, perinatal injury of the central nervous system, asphyxia, birth trauma	Абсолютные: одновре- менный прием препара- тов вальпроевой кислоты (выраженная гепа- токсичность), заболева- ния печени, почек, метаболические нарушения, прогрессирующие энцефалопатии, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, нарушение связанных с нарушением липидного обмена Absolute: simultaneous use of valproic acid (hepatotoxicity), liver and kidney diseases, metabolic disorders, progressive encephalopathies, diabetes mellitus, cerebrovascular diseases, diseases associated with lipid metabolism	Снижение частоты приступов на 72–80 %; клиническая ремиссия составляет 3–10 % Reduction of seizures frequency by 72–80 %; clinical remission in 3–10 %	Выпадение волос, задержка роста, избыточная масса тела или потеря веса, повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови, конкремен- ты в почках, сонли- вость и вялость, запор Hair loss, growth retardation, excess body weight or weight loss, increased blood levels of cholesterol and triglycerides, kidney stones, drowsiness and flaccidity, constipation	Возможность возоб- новления приступов при малейшем нарушении диеты, необходимость наличия специали- зированного диетолога, сложности соблюде- ния диеты (пациенты постоянно чувствуют себя голодными, испыты- вают жажду) Possible recurrence of seizures after minimal diet violating, need for a specialist, difficulties in adherence to the diet (patients constantly feel themselves hungry or thirsty)

Окончание таблицы
End of table

Терапия Therapy	Срок проведения The term	Показания к назначению Indications for use	Противопопо- казания Contraindications	Эффектив- ность Efficacy	Осложнения Complications	Недостатки метода Disadvantages
Стимуляция блуждающего нерва Stimulation of n. vagus	Не менее 1 года (3–5 лет) At least 1 year (3–5 years)	Фармакорезистентные формы эпилепсии, не подлежащие резектив- ной хирургии Drug-resistant epilepsies when resective surgery is not possible	Ранее выполненная ваготомия слева, прогрессирующие неврологические или системные заболевания, нарушения сердечного ритма, бронхиальная астма, хроническая обструктив- ная болезнь легких, обострение заболеваний желудочно-кишеч- ного тракта, вазовагальные синкопы, сахарный диабет Left vagotomy in anamnesis, progressive neurological or systemic diseases, cardiac arrhythmias, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute gastrointestinal diseases, vasovagal syncope, diabetes mellitus	Снижение частоты приступов на 25–30 % Reduction of seizures frequency by 25–30 %	Хирургические осложнения, транзиторные системные побоч- ные эффекты (осиплость голоса, парестезии в области гортани, кашель, затруднение дыхания) Surgical complications, transient systemic side effects (hoarseness, paresthesia of larynx, cough, breathing difficulty)	Необходимость хирургического вмешательства, высокая стоимость Need for surgical treatment, high cost
Иммуноглобу- лины для внутривенного введения Immunoglobulins for intravenous administration	От несколь- ких недель до нескольких месяцев From several weeks to several months	Фармакорезистентные формы эпилепсии с предполагаемым аутоиммунным механиз- мом развития Drug-resistant epilepsies with suspected autoimmune nature	Гиперчувствительность к компонентам препарата и к препаратам крови, дефицит иммуноглобулина А, почечная недостаточность, обострение аллергического процесса, сахарный диабет Hypersensitivity to any component of the drug or blood products, immunoglobulin A deficiency, renal failure, exacerbation of allergic process, diabetes mellitus	Снижение частоты приступов на 30 %; клиническая ремис- сия составляет 30 % Reduction of seizures frequency by 30 %; clinical remission in 30 %	Гриппоподобный синдром, анафилак- тические реакции, риск инфицирова- ния (специфическо- го), крайне редко – транзиторные системные побоч- ные эффекты Flu-like syndrome, anaphylactic reactions, risk of infection (specific), very rarely – transient systemic side effects	Высокая стоимость High cost

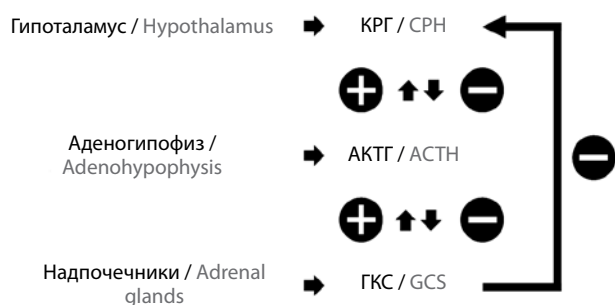


Рис. 1. Механизм взаимодействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; АКТГ — аденокортикотропный гормон; ГКС — глюкокортикостероиды
Fig. 1. The mechanism of interaction between the hormones of hypothalamic-pituitary-adrenal system. CRH — corticotropin-releasing hormone; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; GCS — glucocorticosteroids

Так, АКТГ по основному механизму своего предназначения, как уже было описано выше, оказывает стимулирующее действие на корковое вещество надпочечников, главным образом увеличивая продукцию ГКС и в некоторой степени — альдостерона и половых гормонов. По механизму обратной связи, но все также по оси ГГНС, АКТГ посредством воздействия на меланокортиновые рецепторы в гипоталамусе (и некоторых других структурах ЦНС) угнетает секрецию КРГ, нивелируя тем самым его собственную эпиптогенную активность и отрицательное влияние (гибель клеток, ответственных за память и обучение) на незрелые нейроны головного мозга, в особенности на те, которые испытывают повреждающее действие избыточных возбуждающих импульсов [5]. Этот механизм имеет особую значимость для подавления эпилептической активности, возникающей в лимбической системе (при таких приступах, как инфантильные спазмы), ввиду обилия чувствительных к КРГ рецепторов в данной анатомической области в период младенчества [10, 11]. В эксперименте *in vitro* было установлено, что КРГ увеличивает возбудимость нейронов лимбической области посредством подавления гиперполяризации и потенциации глутаматергической трансмиссии [8, 18]; данный факт позволил предполагать, что избыточный уровень КРГ в лимбической системе как результат стресс-ответа ЦНС на различные повреждающие факторы является важным патогенетическим звеном в развитии инфантильных спазмов. Значительное же снижение количества рецепторов КРГ, отмечающееся в процессе созревания мозга, впоследствии приводит к снижению КРГ-обусловленной гипервозбудимости нейронов лимбической области. С этих позиций и может быть объяснена доказанная многочисленными исследованиями эффективность терапии АКТГ при синдроме Веста и инфантильных спазмах в целом.

Изучены и описаны также самостоятельные механизмы воздействия АКТГ на процессы эпилептогенеза

в нейронах головного мозга. Прежде всего противоэпилептическая активность АКТГ объясняется его положительным влиянием на созревание и дифференцировку нейронов головного мозга: так, успех терапии пациентов с инфантильными спазмами с помощью АКТГ в определенной степени связан с увеличением уровня фактора роста нервов бета у пациентов, имевших хороший ответ на лечение [33]. Существует также мнение, что АКТГ увеличивает способность нейронов усваивать витамины группы В, а именно витамин В₆, который является непосредственным активатором созревания нервной ткани [30]. АКТГ оказывает влияние и на выработку возбуждающих нейротрансмиттеров (в частности, глутамата), а именно удлиняет цикл их синтеза, снижая таким образом концентрацию данного нейромедиатора в ЦНС [28]. АКТГ способен действовать в качестве модулятора внутриклеточных нейростероидов; в результате такой модуляции увеличивается продукция аденозина, косвенно воздействующего на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), что приводит к инактивации кальциевых каналов в мембране нейронов [7]. Экспериментально доказано действие аденозина на аденозиновые А1-рецепторы, приводящее к уменьшению нейрональной активности [22] с помощью ингибирования высвобождения на пресинаптическом уровне целого ряда нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, глутамат, ГАМК [14] и снижению возбудимости нейронов путем увеличения мембранного потенциала покоя на постсинаптическом уровне [17]. Кроме того, для АКТГ характерна способность модифицировать рецепторы к возбуждающим нейромедиаторам (например, глутаматные NMDA-рецепторы) и оказывать отрицательное влияние на их синтез, таким образом опосредованно снижая уровень возбуждающих импульсов в ЦНС [20] (рис. 2).

Не менее актуальными являются противоэпилептические эффекты наиболее часто применяемых при лечении эпилепсии гормонов ГГНС — ГКС (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон). Установлено, что ГКС, как и АКТГ, оказывают положительное влияние на созревание и метаболизм нейронов ЦНС посредством стимуляции роста нейробластов, ускорения процессов миелинизации и увеличения способности нейронов к синтезу внутриклеточной РНК и ДНК [9, 31, 32]. В экспериментах на животных моделях показано, что ГКС стимулируют натрий-калиевую аденозинтрифосфатазу в развивающемся мозге котят [19] и повышают экспрессию гена основного фактора роста фибробластов, регулирующего дифференцировку и функционирование ЦНС и имеющего нейропротективную активность в различных регионах мозга [29]; кроме того, идентифицировано более 200 кортикостероид-зависимых генов в гиппокампах крыс

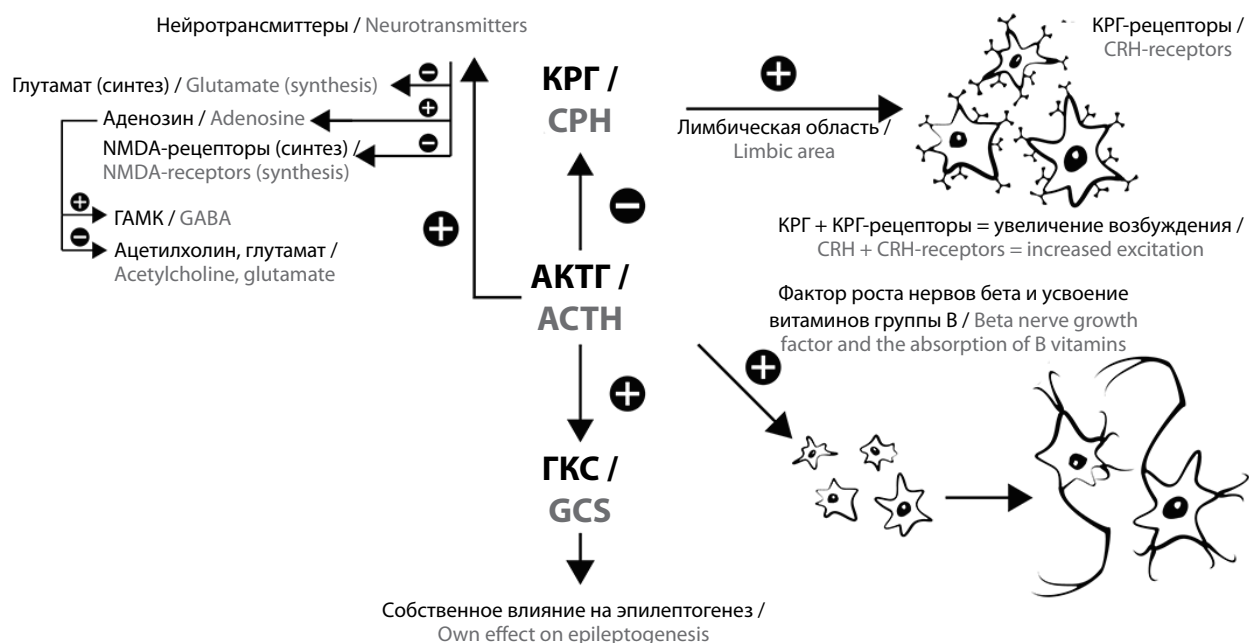


Рис. 2. Механизм влияния аденокортикотропного гормона на процессы эпиптогенеза. КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; АКТГ — аденокортикотропный гормон; ГКС — глюкокортикостероиды; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

Fig. 2. The mechanism of adrenocorticotrophic hormone effect on epileptogenesis. CRH — corticotropin-releasing hormone; ACTH — adrenocorticotrophic hormone; GCS — glucocorticosteroids; GABA — gamma-aminobutyric acid

(включая гены, ответственные за клеточную адгезию, промоцию роста, аксоногенез, синаптогенез, передачу сигнала) [39]. Помимо положительного влияния на созревание нейронов в головном мозге, ГКС также оказывают выраженное мембраностабилизирующее действие на лизосомы при повреждающем действии различных патологических агентов, что не позволяет лизосомальным ферментам разрушать мембраны нейронов [40]. Негативное влияние ГКС на эпиптогенез реализуется также за счет неярко выраженного, но все же присутствующего минералокортикоидного эффекта: при этом в тканях ЦНС происходит увеличение содержания внеклеточного уровня натрия, что в момент индукции потенциала действия на мембране нейрона приводит к более выраженной фазе деполяризации. В конечном итоге отмечается снижение общего количества проводимых нервных импульсов и торможение избыточного возбуждения [25]. Данным эффектом в определенной степени обладает и АКТГ, который, как уже упоминалось, способен к стимуляции продукции надпочечниками некоторого количества альдостерона. Известно и широко используется во всех отраслях медицины противовоспалительное действие ГКС, реализуемое за счет модификации концентрации и механизмов действия провоспалительных цитокинов и снижения уровня гидратации клеток и тканей (противоотечное действие). В случае повышенной гидратации тканей головного мозга, имеющей место при воспалительных и аутоиммунных процессах,

формируется нейрональное и нейроглиальное набухание, уменьшается пространство между нейронами, что приводит к повышению уровня патологического возбуждения за счет несинаптического (эфатического) взаимодействия между вовлеченными в процесс клетками [38].

Одним из наиболее интересных и наименее изученных механизмов влияния ГКС на процесс эпиптогенеза (в особенности в отношении происходящего в лимбической области) является их способность повышать продукцию эндогенного (нативного) норадреналина (НА) и восприимчивость к нему специфических рецепторов. В некоторой степени данная способность присуща и АКТГ. Установлено, что эндогенный НА обладает выраженным противоэпиптическим эффектом за счет отрицательного влияния на возникновение феномена вторичной билатеральной синхронизации и формирование самоиндуцирующегося возбуждения нейронов ЦНС по принципу «re-entry». Кроме того, считается, что активность эндогенного НА в лимбической системе важна для уменьшения повреждений вследствие длительного эпиптического статуса [16] (рис. 3).

Новые направления в изучении механизмов воздействия АКТГ и ГКС на эпиптическую активность в клетках ЦНС, относящиеся к области молекулярно-генетических исследований, позволят получить дополнительные сведения и раскрыть некоторые данные, перспективные с точки зрения последующего

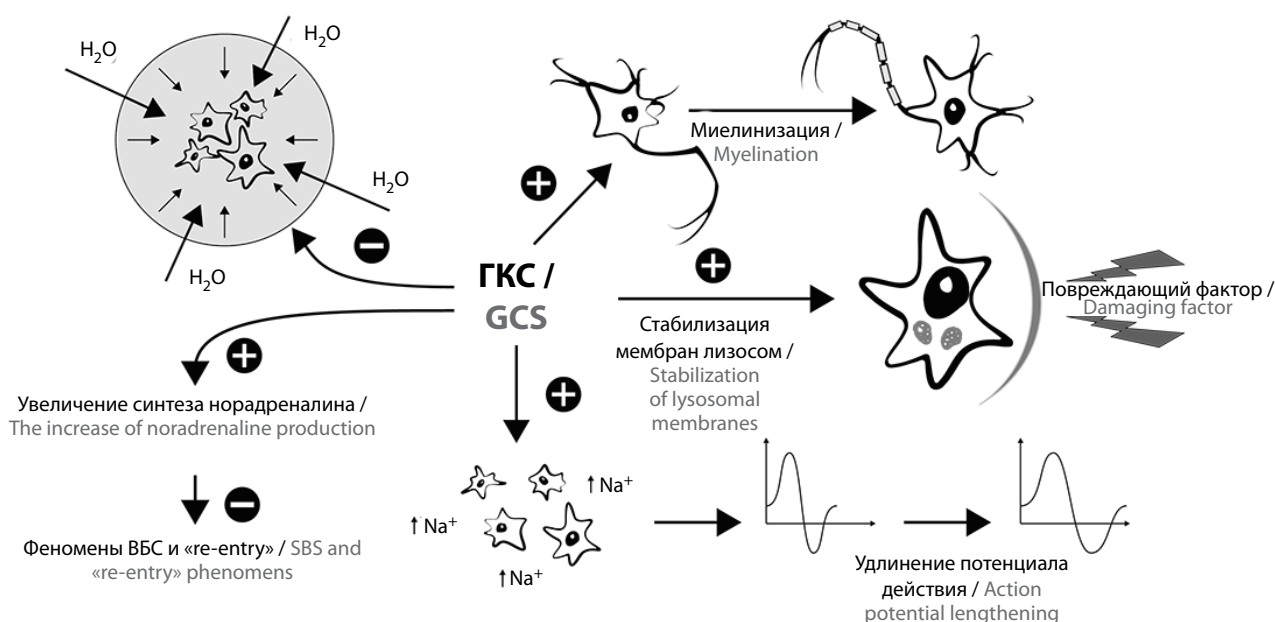


Рис. 3. Механизм влияния глюкокортикостероидов на процессы эпиптогенеза. ГКС — глюкокортикостероиды; ВБС — вторичная билатеральная синхронизация

Fig. 3. The mechanism of glucocorticosteroids effect on epileptogenesis. GCS — glucocorticosteroids; SBS — secondary bilateral synchrony

использования в лечении эпилепсии. Так, эмпирически установлено, что при мутации гена *SCN1A*, встречающейся при некоторых видах эпилептических энцефалопатий, повышена восприимчивость к терапии АКТГ, однако патогенетические аспекты такой восприимчивости остаются неизученными [41]. В отношении ГКС перспективным может считаться изучение их способности подавлять иммунные и аутоиммунные механизмы воздействия организма на нервные клетки. Считается, что кортикостероиды потенциально могут воздействовать на антирецепторные антитела, которые влияют на рецепторы нейронов, изменяя потенциал действия нейрона и вызывая появление приступов [21, 26]. Помимо этого существуют некоторые электрофизиологические доказательства потенциальной противоэпилептической активности пептидных фрагментов АКТГ, не обладающих при этом способностью стимулировать выработку ГКС [36, 37], но эти сведения получены при исследовании на животных моделях и не имеют на сегодняшний день практического применения в эпилептологии.

Таким образом, влияние гормонов ГГНС на эпиптогенез имеет следующие особенности:

- гормоны ГГНС оказывают прямое и опосредованное действие на процессы эпиптогенеза;
- прямое влияние гормонов ГГНС на патофизиологию процесса эпиптогенеза заключается в снижении уровня возбуждения в клетках головного мозга посредством влияния

на мембранные каналы и рецепторы и регуляции синтеза определенных нейромедиаторов;

- опосредованное влияние гормонов ГГНС на эпиптогенез заключается, прежде всего, в оказываемом положительном влиянии на процессы созревания нейронов головного мозга, а также в нивелировании стимулирующего влияния на процессы возбуждения со стороны различных биологически активных веществ, ионов и иных обладающих такой способностью агентов;
- основные гормоны ГГНС, применяемые в терапии эпилепсии, — АКТГ и ГКС — влияют как на сам процесс эпиптогенеза, так и на индукцию/ингибирование собственных эффектов в соответствии с законом обратной связи секреции гормонов по оси;
- механизм противоэпилептического действия гормонов ГГНС позволяет рассматривать их как полноценные АЭП в лечении фармако-резистентных и особых по своему генезу и течению форм эпилепсии.

В заключение можно сказать, что влияние гормонов ГГНС на процессы эпиптогенеза в нейронах головного мозга отличается большим разнообразием и разнонаправленностью точек приложения. Понимание этих механизмов и дальнейшее их изучение позволит рационализировать и значительно расширить применение ГТ при различных формах эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Ширияев Ю.С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(1):34–43. [Ayvazyan S.O., Luk'yanova E.G., Shi-ryaev Yu.S. Modern treatment options for drug-resistant epilepsy in children. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;6(1):34–43. (In Russ.)].
2. Звонкова Н.Г., Балканская С.В., Каркашадзе М.З. и др. Альтернативные методы лечения эпилепсии у детей. Вопросы современной педиатрии 2005;4(4):28–32. [Zvonkova N.G., Balkanskaya S.V., Karkashadze M.Z. et al. Alternative methods of treatment of epilepsy in children. Voprosy sovremennoy pediatrii = Modern Pediatrics Issues 2005;4(4):28–32. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd, 2011. 680 p. (In Russ.)].
4. Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э. и др. Кетогенная диета при эпилепсии у детей. Вопросы современной педиатрии 2004;1(3):47–52. [Studenikin V.M., Zvonkova N.G., Borovik T.E. et al. Ketogenic diet in epileptic children. Voprosy sovremennoy pediatrii = Modern Pediatrics Issues 2004;1(3):47–52. (In Russ.)].
5. Физиология эндокринной системы. Пер. с англ. Под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. 496 с. [Physiology of the endocrine system. Transl. from Engl. Eds. by J. Griffin, S. Ojeda. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy, 2008. 496 p. (In Russ.)].
6. Шалькевич Л.В., Шанько Г.Г., Кот Д.А. Кортикостероидная терапия фармакорезистентных эпилепсий у детей. Международный неврологический журнал 2014;3(65):20–7. [Shal'kevich L.V., Shan'ko G.G., Kot D.A. Corticosteroid therapy of drug-resistant epilepsies in children. Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal 2014;3(65):20–7. (In Russ.)].
7. Aicardi J. Clinical approach to the management of intractable epilepsy. Dev Med Child Neurol 1988;30:429–40. PMID: 3049187.
8. Aldenhoff J.B., Gruol D.L., Rivier J. et al. Corticotropin releasing factor decreases postburst hyperpolarizations and excites hippocampal neurons. Science 1983;221(4613):875–7. PMID: 6603658.
9. Ardeleanu A., Sterescu N. RNA and DNA synthesis in developing rat brain: hormonal influences. Psychoneuroendocrinol 1978;3(1):93–101. PMID: 2055895.
10. Avishai-Eliner S., Yi S.J., Baram T.Z. Developmental profile of messenger RNA for corticotropin-releasing hormone in the rat limbic system. Brain Res Dev Brain Res 1996;91(2):159–63. PMID: 8852365.
11. Baram T.Z., Hatalski C.G. Neuropeptide-mediated excitability: a key triggering mechanism for seizure generation in the developing brain. Trends Neurosci 1998;21(11):471–6. PMID: 9829688.
12. Brunson K.L., Avishai-Eliner S., Baram T.Z. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. Int Rev Neurobiol 2002;49:185–97. PMID: 12040892.
13. Dumermuth G. Über die Blitz-Nick-Salaam-Krampfe und ihre Behandlung mit ACTH und hydrocortison. Vorlauffe Mitteilung. Helv Paediatr Acta 1959;14:250–70. PMID: 13818581.
14. Dunwiddie T.V., Fredholm B.B. Adenosine neuromodulation. In: Purinergic approaches in experimental therapeutics. Eds. by K.A. Jacobson, M.F. Jarvis. New York: Wiley Liss, 1997. Pp. 359–382.
15. Gastaut H., Saltiel J., Raybaud C. et al. A propos du traitement par l'ACTH des encephalites myoclonique de la premiere enfance avec majeure (hypsarrhythmia). Pediatr 1959;14(1):35–41. PMID: 13633380.
16. Giorgi F.S., Pizzanelli C., Biagioni F. et al. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. Neurosci Biobehav Rev 2004;28(5):507–24. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.06.008. PMID: 15465138.
17. Haas H.L., Greene R.W. Endogenous adenosine inhibits hippocampal CA1 neurons: further evidence from extra- and intracellular recording. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1988;337(5):561–5. PMID: 3412493.
18. Hollrigel G.S., Chen K., Baram T.Z. et al. The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. Neurosci 1998;84(1):71–9. PMID: 9522363.
19. Huttenlocher P.R., Amemiya I.M. Effect of adrenocortical steroids and of adrenocorticotrophic hormone on (Na⁺/K⁺)-ATP-ase in immature cerebral cortex. Pediatr Res 1978;12(2):104–7. DOI: 10.1203/00006450-197802000-00008. PMID: 205825.
20. Iacobas D.A., Iacobas S., Chachua T. et al. Prenatal corticosteroids modify glutamatergic and GABAergic synapse genomic fabric: insights from a novel animal model of infantile spasms. J Neuroendocrinol 2013;25(11):964–79. DOI: 10.1111/jne.12061. PMID: 23763471.
21. Irani S.R., Buckley C., Vincent A. et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. Neurology 2008;71(20):1647–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326572.93762.51. PMID: 18815385.
22. Jarvis M.F., Williams M. Adenosine in central nervous system function. In: Adenosine and adenosine receptors. Ed. by M. Williams. Clifton: The Humana Press, 1990. Pp. 423–474.
23. Klein R., Livingston S. The effect of adrenocorticotrophic hormones in epilepsy. J Pediatr 1950;37(5):733–42. PMID: 14784927.
24. Low N.L. Infantile spasms with mental retardation. II. Treatment with cortisone and adrenocorticotropin. Pediatrics 1958;22(6):1165–9. PMID: 13613851.
25. Marver D. Evidence of corticosteroid action along the nephron. Am J Physiol 1984;246(2):111–23. PMID: 6320678.
26. McKnight K., Jiang Y., Hart Y. et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. Neurol 2005;65(11):1730–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000187129.66353.13. PMID: 16344514.
27. McQuarrie I., Anderson J.A., Ziegler M.R. Observation on the antagonistic effects of posterior pituitary and cortico-adrenal hormones in the epileptic subject. J Clin Endocrinol 1942;2:406–10.
28. Munakata M. et al. Reduction in glutamine/glutamate levels in the cerebral cortex after adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with West syndrome. Tohoku J Exp Med 2014;232(4):277–83. PMID: 24705707.
29. Molteni R., Fumagalli F., Magnaghi V. et al. Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. Brain Res Brain Res Rev 2001;37(1–3):249–58. PMID: 11744090.
30. O'Regan M.E., Brown J.K. Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action? Dev Med Child Neurol 1998;40(2):82–9. PMID: 9489495.
31. Palo J., Savolainen H. The effect of high doses of synthetic ACTH on rat brain. Brain Res 1974;70(2):313–20. PMID: 4363491.
32. Prazantelli M.R. On the molecular mechanism of adrenocorticotrophic hormone in the CNS: neurotransmitters and receptors. Exp Neurol 1994;125(1):142–61.

- DOI: 10.1006/exnr.1994.1018.
PMID: 7905835.
33. Riikonen M.R., Soderstrom S., Vanhala R. et al. West syndrome: cerebrospinal fluid nerve growth factor and effect of ACTH. *Pediatr Neurol* 1997;17(3):224–9. PMID: 9390698.
 34. Sorel L., Dusaucy-Bauloye A. A propos de 21 cas d'hypsarrhythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958;58(2):130. PMID: 13532578.
 35. Stamps F.W., Gibbs E.L., Rosenthal I.M. et al. Treatment of hypsarrhythmia with ACTH. *J Am Med Assoc* 1959;171: 408–11. PMID: 13833723.
 36. Storm van Leeuwen W., Lopes da Silva F.H., de Weid D. A frequency shift in the hippocampal theta activity: an electrical correlate of central action of ACTH analogues in the dog? *Brain Res* 1974;69(2):361–5. PMID: 4362816.
 37. Urban I., de Weid D. Changes in excitability of the theta generating substrate by ACTH 4–10 in the rat. *Exp Brain Res* 1976;24:325–34. PMID: 176046.
 38. Vaughan C.J., Delanty N. Pathophysiology of acute symptomatic seizures. In: *Seizures: Medical Causes and Management*. Ed. by N. Delanty. The Humana Press: Totowa, NJ, 2002. Pp. 7–24.
 39. Vreugdenhil E., de Kloet E.R., Schaaf M. et al. Genetic dissection of corticosterone receptor function in the rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(6):423–30. PMID: 11704419.
 40. Weissmann G., Thomas L. Studies on lysosomes. II. The effect of cortisone on the release of acid hydrolases from a large granule fraction of rabbit liver induced by an excess of vitamin A. *J Clin Invest* 1963;42(5):661–9. DOI: 10.1172/JCI104757. PMID: 13999782.
 41. Zhang Y., Zou L.P., Ding Y.X. et al. Association of SCN1A gene polymorphisms with infantile spasms and adrenocorticotrophic hormone responsiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(17):2500–6. PMID: 25268096.