

## ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЙ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТЫ ЦИКЛОПЕНТИЛАДЕНОЗИНА В МОДЕЛИ СУДОРОЖНОГО СТАТУСА У КРЫС

Г. З. Суфианова, А. А. Суфианов, А. Г. Шапкин<sup>1</sup>

В статье показан нейропротекторный и противосудорожный эффекты циклопентиладенозина (ЦПА) на новой экспериментальной модели судорожного статуса у трехмесячных и 10-суточных крыс. Моделирование судорожного статуса осуществляли введением раствора феракрила в желудочки большого мозга. Показано, что при профилактическом введении ЦПА наблюдали сравнительно меньший неврологический дефицит в острый период и последующие сутки, по сравнению с контролем. Учитывая, что агонисты аденозиновых рецепторов являются аналогами естественных метаболитов, обладающих минимальными побочными эффектами и выраженными нейропротекторными свойствами, использование препаратов этой группы перспективно при профилактике и лечении судорожных состояний в неврологии и нейрохирургии.

**Ключевые слова:** судорожный статус; циклопентиладенозин; A1-агонист

### ВВЕДЕНИЕ

Судорожный синдром является наиболее частым патологическим состоянием в нейрохирургической и неврологической практике. Данный синдром нередко возникает при острых поражениях большого мозга, часто переходя в более тяжелое клиническое проявление — судорожный статус, сопровождающийся нарушениями сознания, гемодинамики, дыхания и приводящий к тяжелым, порой необратимым неврологическим нарушениям и смерти [10, 14]. В настоящее время существует большое количество препаратов, используемых для купирования эпилептических приступов, однако, более 30 % пациентов с эпилепсией резистентны к медикаментозному лечению или страдают от побочных эффектов этой терапии [10]. Поэтому, необходим поиск новых противоэпилептических препаратов, обладающих минимальными побочными эффектами и высокой эффективностью. Перспективным направлением в терапии судорожных состояний является применение агонистов аденозиновых рецепторов [4, 6, 8, 9]. Существующие экспериментальные данные позволяют предполагать высокий противосудорожный потенциал у препаратов данной группы.

Целью исследования было изучение нейропротекторного и противосудорожного эффектов профилактического введения агониста A1-аденозиновых рецепторов — циклопентиладенозина — на новой экспериментальной модели судорожного статуса у крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 40 беспородных крысах-самцах в возрасте 3 – 4 месяцев, массой 180 – 220 г (1-я возрастная группа) и 18 крысах обоего пола в возрасте

10 суток, массой 10 – 15 г (2-я возрастная группа). Опыты на животных осуществляли согласно “Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Приказ Минздрава СССР N 755 от 12.08.1977 г.). Все инвазивные процедуры проводили под адекватным обезболиванием этаминал-натрием (40 мг/кг внутривенно). Моделирование судорожного статуса осуществляли по оригинальной методике введением 1 % раствора феракрила в объеме 0,05 мл и 0,01 мл в желудочки большого мозга, соответственно у трехмесячных и 10-суточных животных. Животные всех возрастных групп были разделены на две подгруппы. В основной экспериментальной подгруппе (1-я возрастная группа —  $n = 16$ , 2-я возрастная группа —  $n = 8$ ) за 60 мин до индукции судорожного статуса профилактически в желудочки большого мозга вводился селективный агонист A1 рецепторов — циклопентиладенозин (ЦПА) в дозе 25 мкг/кг. Во всех экспериментах использовали 0,05 % раствор циклопентиладенозина (RBI, США). Контрольным взрослым животным (1-я возрастная группа —  $n = 24$ , 2-я возрастная группа —  $n = 10$ ) за 60 мин до индукции гидроцефалии в желудочки большого мозга вводили физиологический раствор (0,9 % NaCl) в эквивалентных объемах (0,05 и 0,01 мл).

У всех животных, независимо от возрастной группы, в течение 90 мин после введения раствора феракрила через 5-минутные интервалы проводили оценку неврологического статуса по специальной 4-х бальной шкале (табл. 1) [6]. В последующие 5 сут, неврологический дефицит оценивали, в зависимости от выраженности двигательных и чувствительных нарушений, по 5-бальной шкале (табл. 2) [6].

Через 5 сут после индукции судорожного статуса или сразу после гибели животного, большой мозг извлекали и помещали в забуференный по Лилли 10 % раствор формалина. Фиксированный материал заливали в парафин. Готовили серийные фронтальные срезы толщиной 10 мкм. Для обзорного гистологического

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Г. З. Суфианова) ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава РФ, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54. ФГБУ “Федеральный центр нейрохирургии” Минздрава РФ, 625032, Тюмень, ул. 4 км. Червишевского тракта, 5



Рис. 1. Тонико-клонические судороги у крысы при моделировании судорожного статуса.

исследования изучали поперечные срезы окрашенные гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Оценку степени гистопатологических изменений при моделировании внутричерепной гипертензии производили по 4 балльной гистопатологической шкале (табл. 3) [5].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ MS Office 2003 и Statistica 6.0. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовались параметрический *t*-критерий Стьюдента и непараметрический *U*-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $m$  — ошибка среднего. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Шкала оценки неврологического статуса в острый период (5 – 90 мин) моделирования судорожного статуса у крыс [6]

Балл	Неврологические нарушения
0	Тонус мышц нормальный или снижен, судорог нет
1	Незначительный гипертонус, периодический мелко-амплитудный тремор
2	Умеренный гипертонус, судорожные подергивания головы и передних лап
3	Генерализованные тонико-клонические судороги

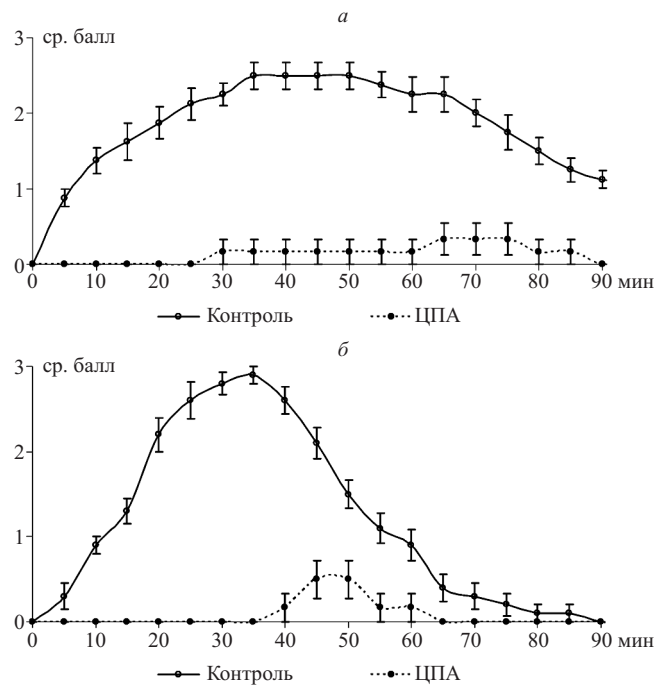


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита в острый период моделирования судорожного статуса у крыс 1-й (взрослые животные) (а) и 2-й (10-суточные животные) (б) возрастных групп. Пунктирной линией выделен график изменений при профилактическом введении циклопентиладенозина. Все изменения статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

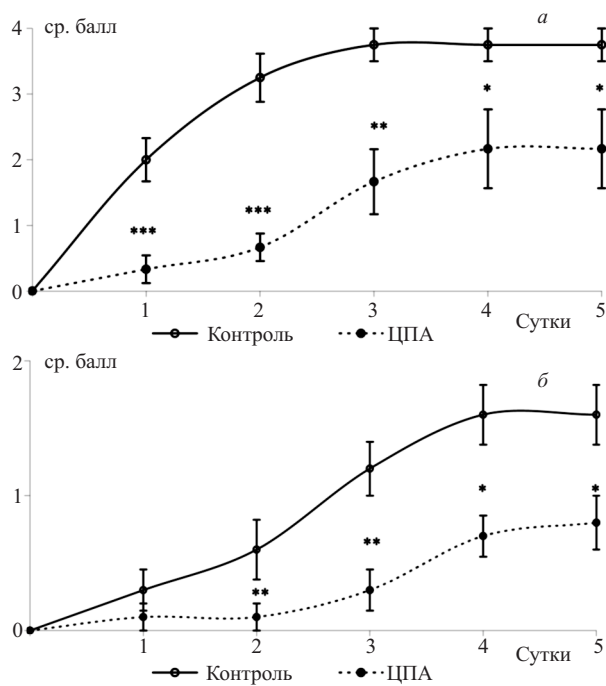
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании судорожного статуса по предложенной методике у всех экспериментальных животных в острый период наблюдения отмечали мидриаз с экзофтальмом, учащение дыхания и сердечных сокращений, тонико-клонические судороги от легкого тремора до опистотонуса (рис. 1).

Развитие судорожного статуса проходило по типу “судорожного марша”: в течение первых 5 – 7 мин наблюдали незначительное “подергивание” головы, мидриаз, затем отмечали повышение тонуса и тремор передних конечностей сопровождаемое учащением дыхания. В течение следующих 20 – 30 мин развивались генерализованные тонико-клонические судороги с вы-

Таблица 2. Шкала оценки неврологического статуса в отдаленные сроки (1 – 5 сут) после моделирования судорожного статуса [6]

Балл	Неврологические нарушения
0	Норма
1	Слабовыраженный гипертонус, поведение животного неизменено
2	Тонус мышц тела повышен, способность к передвижению незначительно ограничена, гиперестезия
3	Тонус мышц резко повышен, способность к передвижению резко ограничена, гиперестезия
4	Выраженный тетрапарез (“одревенение”), гибель животного



**Рис. 3.** Динамика неврологического дефицита в последующие 5 сут после моделирования судорожного статуса у крыс 1-й (взрослые животные) (а) и 2-й (10-суточные животные) (б) возрастных групп. Пунктирной линией выделен график изменений при профилактическом введении циклопентиладенозина.

\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой.

раженным учащением дыхания, мидриазом и экзофтальмом. Средний неврологический балл за все время наблюдения у крыс первой возрастной группы (3 мес) составил  $1,63 \pm 0,14$ . Максимальные неврологические проявления отмечены на 35 – 50 мин и они составили  $2,5 \pm 0,19$ , средняя продолжительность максимальных проявлений —  $36,25 \pm 7,3$  мин, латентный период су-

**Таблица 3. Шкала гистопатологических изменений большого мозга [4]**

Балл	Гистопатологические изменения
0	Гистопатологические изменения не выявляются
1	Незначительное расширение боковых желудочков большого мозга, умеренные перивентрикулярный и периваскулярный отек, умеренные клеточные изменения (гомогенизация и хроматолиза цитоплазмы)
2	Расширение боковых желудочков большого мозга, перивентрикулярный и периваскулярный отек, повреждение эпиндимы, пролиферация эндотелия сосудов. Пикноз ядер нейроцитов, растворение глыбок базофильного вещества Ниссля, клетки-тени, пролиферация нейроглии, нейронофагия
3	Выраженная деформация и расширение желудочковой системы большого мозга, значительный перивентрикулярный и периваскулярный отек, повреждение эпиндимы, пролиферация эндотелия сосудов. Появление клеточных элементов крови в просвете желудочков и периваскулярно. Распространенное повреждение нервных клеток



**Рис. 4.** Неврологические нарушения у крыс 1-й (взрослые животные) (а) и 2-й (10-суточные животные) (б) возрастных групп на 3-и сутки после введения 1 % раствора феракрила в желудочки большого мозга.

дорог —  $5,6 \pm 0,6$  мин (рис. 2, а). В последующие 5 сут у крыс этой группы выявлен выраженный тетрапарез с преимущественным повышением тонуса мышц разгибателей задних конечностях и мышц сгибателей передних конечностях, гиперестезия (рис. 3, а). Отмечали постепенное прогрессирование степени неврологического дефицита от слабовыраженной спастической диплегии в задних конечностях до тетраплегии (“одревенение”) и гибели животных (рис. 4, а). Средний неврологический балл за 5 суток составил  $3,3 \pm 0,16$ , гибель животных этой группы — 87,5 % (21 из 24 крыс) (табл. 4).

У крыс второй возрастной группы (10 сут), по сравнению с изменениями у животных предыдущей экспериментальной группы, динамика неврологического дефицита характеризовалась более бурным развитием и меньшей продолжительностью (рис. 2, б). Средний неврологический балл за все время наблюдения был значимо ниже, чем у взрослых животных и составлял  $0,89 \pm 0,21$  ( $p < 0,0001$ ).

Максимальные неврологические проявления отмечали на 25 – 40 мин, и не отличались по выраженности от проявлений у взрослых животных, составив  $2,7 \pm 0,08$  балла. Средняя продолжительность максимальных проявлений была значимо меньше —

18,5 ± 1,67 мин ( $p < 0,005$ ), а латентный период судорог достоверно больше, чем в предыдущей группе — 9,3 ± 1,2 мин ( $p < 0,01$ ).

В последующие 5 сут у крыс второй возрастной группы неврологический дефицит постепенно нарастал с 0,3 ± 0,15 баллов в 1 сут, до 1,2 ± 0,2 баллов и 1,6 ± 0,2 баллов на 3-и и 5-е сутки исследования, соответственно (средний неврологический балл за 5 сут составлял 1,06 ± 0,12) (рис. 3, б). Подобные неврологические проявления были значимо меньше, чем у взрослых крыс ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3, а). Особенности неврологических нарушений у крыс в этой возрастной группе в последующие сутки было наличие частых тонических судорожных приступов, преимущественно в передних конечностях (рис. 4, б). Гибель экспериментальных животных в этой группе не отмечена (табл. 4).

Патоморфологические изменения при введении фенитоина в желудочки большого мозга характеризовались выраженной деформацией и расширением желудочковой системы большого мозга. При гистологическом исследовании фронтальных срезов большого мозга (рис. 5) в просвете боковых желудочков выявлено гомогенное эозинофильное содержимое, скопления эритроцитов и лейкоцитов, нити фибрина. Наблюдалось повреждение эпиндимы, перивентрикулярный отек. Сосуды большого мозга характеризовались неравномерным расширением, отмечена пролиферация эндотелия, периваскулярный отек. Повреждения нейронов значительно варьировали. Гистопатологические изменения характеризовались деструкцией волокнистых структур, гомогенизацией и хроматолизом цитоплазмы нейронов, пикнозом ядер, растворением глыбок базофильного вещества Ниссля и превращением нейронов в клетки-тени. Наблюдалась распространенная пролиферация глиальных клеток, нейронафагия, отек белого вещества. Определенного соответствия гистопатологических и неврологических изменений выяв-

лено не было. Средний гистопатологический балл составил 1,9 ± 0,2.

При профилактическом введении ЦПА в желудочки большого мозга у крыс всех возрастных групп наблюдали меньшую степень неврологического дефицита, как в острый период, так и в последующие сутки по сравнению с контролем. В первой возрастной группе (взрослые крысы), только у 2 животных отмечали незначительный тремор головы и передних конечностей, умеренное повышение мышечного тонуса и полную нормализацию показателей к концу периода наблюдения.

Средний неврологический балл за все время наблюдения у крыс этой группы составил 0,1 ± 0,02 ( $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой), максимальные неврологические проявления отмечали на 60 – 75 мин и составляли 0,33 ± 0,11 баллов ( $p < 0,001$ ). Латентный период неврологических проявлений — 26,67 ± 1,67 мин ( $p < 0,001$ ) (рис. 2, а). В последующие 5 сут средний неврологический балл составлял 1,4 ± 0,24 ( $p < 0,005$ ) (рис. 3, а). Гибель животных при профилактическом введении ЦПА была почти в 2,5 раз меньше, чем в контроле, и составляла 31,25 % (5 из 16 крыс) (табл. 4).

При профилактическом введении ЦПА, во второй возрастной группе (10-суточные крысы) средний неврологический балл за все время наблюдения составлял 0,06 ± 0,03 ( $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой), максимальные неврологические проявления отмечали на 45 – 50 мин и составляли 0,5 ± 0,15 баллов ( $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой), латентный период неврологических проявлений — 42,5 ± 2,1 мин ( $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой;  $p < 0,001$  — в сравнении с аналогичными изменениями у взрослых животных) (рис. 2, б). В последующие 5 сут, в данной экспериментальной группе, средний неврологический балл составлял 0,4 ± 0,07 ( $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой,

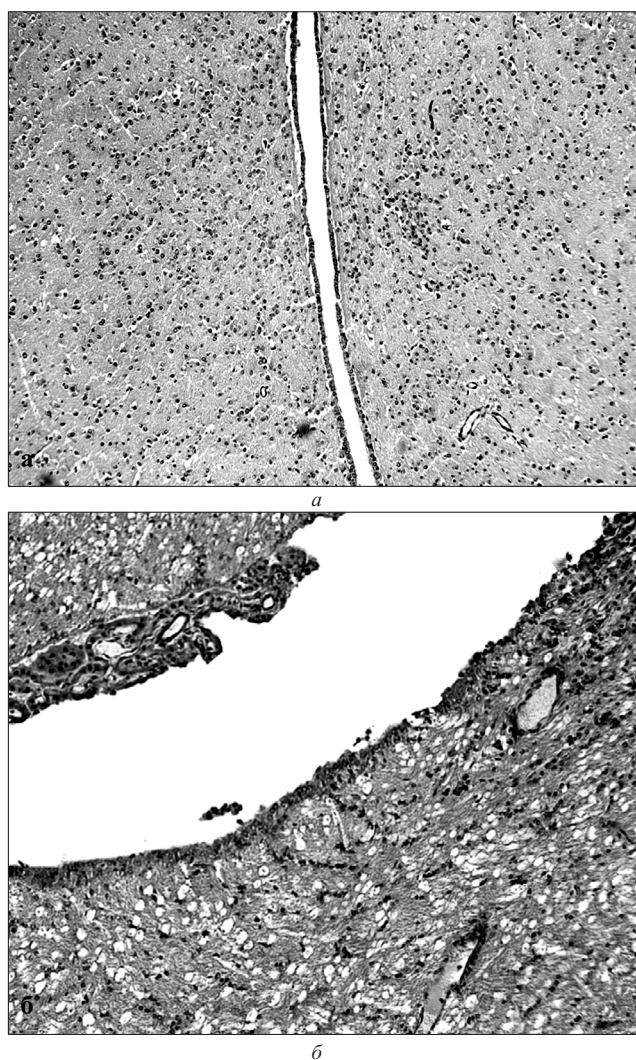
Таблица 4. Неврологические нарушения у крыс при моделировании судорожного статуса на фоне профилактического введения циклопентилденазина (ЦПА),  $M \pm m$

Показатель	1-я возрастная группа (трехмесячные крысы)		2-я возрастная группа (10-суточные крысы)	
	Контроль ( $n = 24$ )	ЦПА ( $n = 16$ )	Контроль ( $n = 10$ )	ЦПА ( $n = 8$ )
Средний неврологический балл в острый период	1,63 ± 0,14	0,1 ± 0,02***	0,89 ± 0,21&	0,06 ± 0,03***
Максимальные неврологические нарушения в острый период, балл	2,5 ± 0,19	0,33 ± 0,11***	2,7 ± 0,08	0,5 ± 0,15***
Латентный период судорог, мин	5,6 ± 0,6	26,67 ± 1,67***	9,3 ± 1,2#	42,5 ± 2,1*** &
Средний неврологический балл в 1 – 5-е сутки	3,3 ± 0,16	1,4 ± 0,24**	1,06 ± 0,12&	0,4 ± 0,07*** &
Неврологические нарушения на 5-е сутки, балл	3,8 ± 0,2	2,17 ± 0,6**	1,6 ± 0,2&	0,8 ± 0,2*** &
Гибель животных, %	87,50	31,25	0	0

\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой; # —  $p < 0,01$ , ## —  $p < 0,005$ , & —  $p < 0,001$  в сравнении с 1-й возрастной группой.

$p < 0,001$  — в сравнении с аналогичными изменениями у взрослых животных). Гибель животных в этой группе крыс не наблюдали (рис. 3, б). У крыс всех возрастных групп выявлялись менее выраженные патоморфологические изменения при использовании ЦПА, по сравнению с контрольной группой, средний гистопатологический балл составил  $1,3 \pm 0,26$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Известно, что результаты экспериментальных исследований не всегда получают полное и адекватное клиническое подтверждение. Как правило, основной причиной является плохая корреляция экспериментальной модели аналогичной патологической ситуации у человека. Поэтому для исследования патогенеза и поиска новых путей терапии судорожных состояний актуальным является разработка и выбор адекватной, легко воспроизводимой, экспериментальной модели патологической ситуации. Существующие способы моделирования судорожного синдрома, как правило, требуют использования либо специальных генетических линий экспериментальных животных, либо основаны на инъекции нейротоксических препаратов, снижающих судорожный порог или вызывающих повреждение ЦНС [7, 15], что не позволяет однозначно трактовать результаты экспериментальных исследований, полученных на этих моделях. Нами была разработана и экспериментально апробирована новая высоко воспроизводимая и клинически адекватная модель судорожного синдрома путем введения в желудочки большого мозга 1 % раствора феракрила [6]. Феракрил (железистая соль полиакриловой кислоты) — синтетический гемостатический препарат, не проникающий через биологические барьеры. В России феракрил известен и применяется в медицинской практике с 1982 г. [1]. Особенностью препарата являются низкая токсичность и способность образовывать нерастворимые каучукоподобные комплексы с белками, преимущественно альбуминовой фракцией. Феракрил не оказывает раздражающего и токсического действия при оперативных вмешательствах на внутренних органах лабораторных животных и не попадает в системный кровоток. Общая токсичность препарата незначительна:  $LD_{50}$  при внутрибрюшинном введении превышает 3000 мг/кг [1]. Доказано отсутствие у этого препарата нейротоксического действия. В острых опытах феракрил не оказывал отрицательного влияния на поведение и клиническую картину у исследуемых животных в норме и в условиях с повреждением гематоэнцефалического барьера различной степени выраженности. При гистологическом изучении срезов большого мозга, у прооперированных с применением феракрила животных, изменения нейронов и волокнистых структур в зоне контакта вещества мозга с раствором феракрила не отличались от изменений у контрольных животных [3]. Введение раствора феракрила в желудочки большого мозга вызывает непродолжительное нарушение ликвородинамики, механическое расширение



**Рис. 5.** Боковые желудочки мозга крысы на 5-е сутки после введения в желудочки большого мозга 0,05 мл физиологического раствора (а) и 0,05 мл 1 % раствора феракрила (б). Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 100$ .

желудочковой системы и временный блок ликвородинамики вследствие медленной эвакуации феракрила из вентрикулярной системы большого мозга. Не исключается более длительная возможность вторичного нарушения всасывания цереброспинальной жидкости вследствие окклюзии субарахноидальных пространств аддуктами феракрила с белками ликвора и усиления ликворопродукции [3]. Подобные изменения приводят к нарушению кровообращения большого мозга и развитию судорожного статуса в острый период моделирования. Тетрапарез в последующие сутки можно объяснить развитием ишемических изменений в перивентрикулярной области и диффузным повреждением коры большого мозга. Учитывая эти данные, можно утверждать, что используемая нами модель связана с развитием судорожного статуса при острой внутричерепной гипертензии и дислокации структур большого мозга.

Преимуществами предложенного нами метода является отсутствие нейротоксических свойств у препарата, используемого для индукции судорожного статуса, высокая воспроизводимость и клиническая адекватность модели. Введение различных объемов феракрила позволяет контролировать выраженность неврологических нарушений у экспериментальных животных [6]. Проблема профилактики и коррекции судорожных состояний в неврологии и нейрохирургии определяет необходимость поиска новых противозептических препаратов, обладающих минимальными побочными эффектами и высокой эффективностью. Нейропротекторная [5, 11] и противосудорожная активность [2, 8, 9] агонистов аденозиновых рецепторов позволяют предположить высокую эффективность использования препаратов этой группы при судорожном статусе. В норме, аденозин выполняет функцию регулятора внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , изменяя возбудимость клетки, а также регулирует проницаемость мембран для  $K^+$  [2, 15]. Установлен выраженный нейропротекторный эффект аденозина и его аналогов. Защитное действие аденозина связывают с активацией преимущественно A1-рецепторов [4, 5, 11]. В ряде работ был показано седативное и противосудорожное действие A1 агонистов [2, 8, 9]. Согласно нашим данным, защитное действие ЦПА проявляется в снижении клинических проявлений внутричерепной гипертензии в острый период и последующие сутки после моделирования судорожного статуса, а также уменьшении степени повреждения нервной ткани при данной патологии. Профилактическая инъекция ЦПА значительно снижала смертность экспериментальных животных. Совокупность полученных экспериментальных данных свидетельствует о повышении функциональных резервов нейронов, подвергшихся повреждению на фоне профилактического введения ЦПА. Подобные эффекты аденозина и его аналогов связаны со способностью подавлять освобождение возбуждающих аминокислот и других нейромедиаторов, играющих роль в развитии судорожного синдрома [2, 12]. Предполагается, что аденозин снижает уровень глутамата, не только противодействуя его высвобождению, но и способствуя утилизации глутамата астроцитами [2].

Учитывая, что агонисты аденозиновых рецепторов являются аналогами естественных метаболитов, обладающих минимальными побочными эффектами и выраженными нейропротекторными свойствами, использование препаратов этой группы перспективно при профилактике и лечении судорожных состояний в неврологии и нейрохирургии.

## ВЫВОД

Селективный агонист A1-рецепторов — циклопентиладенозин — снижает выраженность неврологических нарушений и патоморфологических изменений большого мозга при моделировании судорожного статуса у взрослых и новорожденных крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. З. Анненкова, В. М. Анненкова, Г. М. Конончук и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 36 – 40 (1991).
2. В. В. Елисеев, Г. М. Полтавченко, *Роль аденозина в регуляции физиологических функций организма*, Наука, СПб (1991).
3. А. А. Суфианов, Г. З. Суфианова, А. Г. Шапкин и др., *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*, № 1, 206 (2001).
4. Г. З. Суфианова, *Дис. д-ра мед. наук*, Иркутск (2003).
5. Г. З. Суфианова, А. А. Суфианов, А. Г. Шапкин и др., *Бюл. экпер. мед.*, **136**(6), 576 – 578 (2003).
6. А. А. Суфианов, Г. З. Суфианова, А. Г. Шапкин и др., *Пластичность и функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга*, Москва (2003), с. 91.
7. A. Coppola, S. L. Moshé, *Handb. Clin. Neurol.*, **107**, 63 – 98 (2012).
8. D. Boison, *Glia*, **60** (8), 1234 – 1243 (2012).
9. D. J. Ansel, E. L. Ortega, A. C. Kraus, R. S. Fisher, *Exp. Neurol.*, **190**(2), 544 – 547 (2004).
10. F. J. Vajda, *J. Clin. Neurosci.*, **14**(9), 813 – 823 (2007).
11. H. Karmouty-Quintana, Y. Xia, M. R. Blackburn, *J. Mol. Med. (Berl)*, **91**(2), 173 – 181 (2013).
12. K. Matsumoto, R. Graf, G. Rosner, et al., *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, **13**(4), 586 – 594 (1993).
13. K. A. Rudolph, P. Schubert, F. E. Parkinson, B. B. Fredholm, *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**(12), 439 – 445 (1992).
14. T. M. de Assis, G. Costa, A. Bacellar, et al., *Neurol. Int.*, **4**(3), 78 – 84 (2012).
15. W. Löscher, *Epilepsy Res.*, **50**(1 – 2), 105 – 123 (2002).

Поступила 13.05.13

## ANTICONVULSANT AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF CYCLOPENTYLADENOSINE ON THE MODEL OF CONVULSIVE STATUS IN RATS

G. Z. Sufianova, A. A. Sufianov, and A. G. Shapkin

Tyumen State Medical Academy, ul. Odesskaya 54, Tyumen, 625023, Russia  
Federal Center for Neurosurgery, ul. Chervishevskii Trakt 4-km 5, Tyumen, 625023, Russia

The neuroprotective and anticonvulsant effects of cyclopentyladenosine (CPA) have been studied on a new experimental model of the convulsive status in rats aged 3 – 4 months and 10 days. The convulsive status was modeled by intracerebroventricular injection of ferakril (water-soluble polymer of polyacrylic acid) solution. It is established that prophylactic administration of CPA results in a relatively lower degree of neurological deficit, both in the acute phase and on the next day, compared to the untreated control. Considering that adenosine receptor agonists are analogs of the natural metabolites that have minimal side effects and expressed neuroprotective properties, the use of agents of this group is perspective for both prevention and treatment of seizure conditions in neurology and neurosurgery.

**Keywords:** convulsive status; cyclopentyladenosine (CPA); A1 receptor agonist