

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АМИНОАДАМАНТАНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПАРКИНСОНИЗМА

Е. А. Катунина¹, Е. В. Самойлова¹, Е. А. Вальдман², Л. Н. Неробкова²,
Т. А. Воронина², Г. Н. Авакян¹

Проводили изучение эффективности производного адамантана ПК-Мерца и нового производного аминоадаммантана — гимантана на модели паркинсонического синдрома у крыс, вызванного нейротоксином МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) с помощью методов электромиографии и электронейромиографии. Токсин приводил к увеличению скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам периферических нервов, снижению амплитуды кривой максимального мышечного напряжения и ее урежению. Однократное применение гимантана и ПК-Мерца вызывало однонаправленные изменения нейромиографических параметров и приводило к снижению СПИ по двигательным волокнам периферических нервов до значений группы контроля, что создает предпосылки для клинических испытаний гимантана.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование паркинсонизма, двигательные нарушения, электронейромиография, производные адамантана

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении болезни Паркинсона, продолжается поиск новых лекарственных препаратов, позволяющих в течение многих лет обеспечивать достаточную двигательную активность больных при минимальных побочных эффектах. В последние годы возрос интерес к производным адамантана (мемантину и амантадину) в связи с появлением новых сведений о механизме их терапевтического действия при болезни Паркинсона. Долгое время, основываясь на концепции патогенеза паркинсонизма, амантадин рассматривали как прямой или непрямой агонист дофаминовых рецепторов. Однако экспериментальных доказательств практически не было [2]. Амантадин не взаимодействует с дофаминовыми рецепторами в терапевтических концентрациях, поэтому его дофаминергическая активность может быть только непрямой. Установлено, что амантадин является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов. Результаты подтверждены в ряде экспериментов, демонстрирующих нейропротективное действие этого препарата на различных методиках, воспроизводящих токсическое действие глутамата [3, 5]. Это означает, что амантадин может блокировать эффекты глутамата, которые усиливаются при снижении ингибирующего воздействия nigrostriатной дофаминергической системы, что

объясняет его функциональный дофаминергический эффект [4].

В настоящее время в клинической практике используются амантадина гидрохлорид (мидантан) и амантадина сульфат (ПК-Мерц). Последний выгодно отличается наличием инфузионной и таблетированной форм, что позволяет использовать ПК-Мерц при резком ухудшении состояния больных, акинетических кризах, бульбарных нарушениях.

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН синтезировано и, по результатам доклинического изучения, охарактеризовано как потенциальное противопаркинсоническое средство, обладающее широким спектром специфической активности и комплексным механизмом действия, новое производное аминоадаммантана — гимантан [гидрохлорид N-2(адамантил)гексаметиленмина]. При сравнительном изучении было показано, что гимантан превосходит мидантан и L-ДОФА по способности устранять акинетикоригидные проявления паркинсонического синдрома и, в отличие от мидантана, обладает высокой эффективностью в условиях экспериментального моделирования дрожательной формы паркинсонизма [1].

Целью исследования явилось изучение эффективности производных адамантана (гимантана и ПК-Мерца) на модели паркинсонического синдрома у крыс, вызванного нейротоксином МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) с помощью методов электромиографии (ЭМГ) и электронейромиографии (ЭНМГ).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метод ЭМГ представляет собой запись спонтанной мышечной активности в состоянии “покоя” и при максимальном мышечном напряжении. Запись биопотенциалов осуществляется с помощью игольчатых или поверхностных электродов. Оценивая

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ (зав. — академик РАМН Е. И. Гусев), Российского государственного медицинского университета, Москва.

² Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

ется общая структура кривой, ее тип (в соответствии с классификацией Ю. С. Юсевич, 1958), форма, длительность, частота залпов, средняя амплитуда кривой.

Метод ЭНМГ позволяет изучить вызванную активность мышц и периферических нервов с помощью электрического тока. Стимулируя периферический нерв в дистальной точке, анализируют параметры (форма, латентность, длительность, амплитуда) получаемого с мышцы ответа — М-ответа. Стимуляция периферического нерва в двух точках, находящихся на определенном расстоянии друг от друга, позволяет определить скорость проведения импульса (СПИ) по данному сегменту периферического нерва. Исследование Н-рефлекса (моносинаптический рефлекторный ответ, аналогичный ахиллову рефлексу) с икроножной мышцы при раздражении большеберцового нерва позволяет судить о наличии надсегментарной недостаточности и уровне внутрисегментарной возбудимости.

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 350–450 г, в возрасте 6–10 мес, так как, результаты скринингового исследования показали, что двигательные и нейрофизиологические нарушения при моделировании паркинсонического синдрома представлены в большей степени именно у животных такого возраста [6].

Исследование проводили в два этапа. На первом оценивали влияние гимантана и ПК-Мерц на показатели ЭМГ и ЭНМГ у крыс. Гимантан вводили внутрь одной группе крыс в течение 5 дней, ежедневно в дозе 10 мг/кг, другая группа получала, растворенную в воде таблетированную форму ПК-Мерц в дозе 50 мг/кг.

На втором этапе изучали влияние этих препаратов на нейрофизиологические параметры на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у крыс. Для моделирования паркинсонизма у крыс МФТП вводили внутрибрюшинно, ежедневно, в течение 3 дней в дозе 40 мг/кг. На 3-й день через 120 мин после введения МФТП одной группе крыс ($n = 10$) вводили гимантан внутрь в дозе 10 мг/кг, другой — ПК-Мерц внутрь в дозе 50 мг/кг. Нейромиографическое исследование проводили до и после трехдневного введения МФТП, а так же через 30–40 мин после введения препарата.

Комплекс нейрофизиологических методов выполняли на универсальном нейромиографе “Basis” фирмы “O. T. E. Biomedica” (Италия) с последующей статистической обработкой полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что субхроническое введение гимантана и ПК-Мерц не вызывало изменений поведенческих реакций у крыс, а так же не оказывало существенного влияния на структуру кривой ЭМГ, скорость проведения импульса, параметры Н-ответа. Отмечалась тенденция к повышению амплитуды кривой ЭМГ и достоверное ($p < 0,05$) повышение амплитуды М-ответа в мышцах дистальных отделов передних конечностей и, особенно, задних конечностей (рис. 1). Следует отметить однонаправленность изменений нейрофизиологических параметров при введении гимантана и ПК-Мерц.

У интактных животных до введения МФТП регистрировали интерференционную кривую с амплитудой $389,5 \pm 50,6$ мкВ в мышцах передних конечностей и $470,5 \pm 44,3$ мкВ в мышцах задних конечностей. При стимуляции дистальных точек периферического нерва регистрировали М-ответ с амплитудой $3,5 \pm 0,9$ мВ в *m. extensor digitorum communis* и $4,7 \pm 1,1$ мВ в *m. gastrocnemius*. Скорость проведения импульса по двигате-

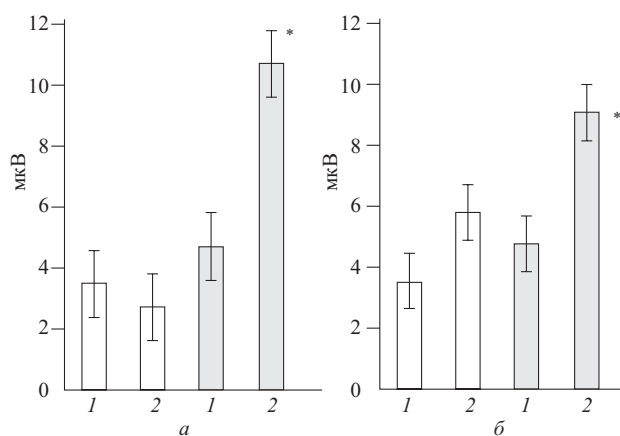


Рис. 1. Изменение амплитуды М-ответа в мышцах передних и задних конечностей на фоне введения ПК-Мерц (а) и гимантана (б).

Светлые столбики — передние конечности, темные столбики — задние конечности. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля. По осям абсцисс — а: 1 — контрольная группа, 2 — ПК-Мерц; б: 1 — контрольная группа, 2 — гимантан; по осям ординат — амплитуда М-ответа, мкВ.

льным волокнам срединного нерва составила $24,04 \pm 2,4$ м/с и $26,01 \pm 2,15$ м/с по малоберцовому нерву.

Стабильно регистрировался Н-рефлекс со средней амплитудой $3,5 \pm 1,1$ мВ.

Нейротоксин вызывал изменение структуры кривой ЭМГ, она становилась уреженной, появлялись неритмичные потенциалы фасцикуляций, что позволяло отнести кривую ко второму типу по классификации Ю. С. Юсевич (1958). Отмечалось уменьшение амплитуды кривой максимального мышечного напряжения, наиболее выраженное в мышцах задних конечностей до $381,6 \pm 30,8$ мкВ (на 18,8 %), $p < 0,05$.

При анализе данных стимуляционной миографии выявлялось достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с исходными величинами увеличение СПИ по двигательным волокнам *n. medianus* до $30 \pm 2,1$ м/с и по *n. peroneus* до $32,5 \pm 2,4$ м/с, что коррелирует с результатами нейромиографического исследования больных болезнью Паркинсона, у которых также отмечалось увеличение СПИ на стороне преимущественных двигательных нарушений и, по-видимому, объясняется растормаживанием сегментарного периферического аппарата, в связи со снижением тормозных нисходящих влияний. Кроме того, отмечается снижение порога вызывания Н-ответа и увеличение его амплитуды на 38,2 % по сравнению с исходными величинами ($p < 0,05$).

Однократное введение гимантана и ПК-Мерц на фоне МФТП не оказывало влияния на амплитуду и частотные характеристики кривой ЭМГ, а так же параметры М- и Н-ответов. Вместе с тем отмечено нормализующее действие препарата на скорости проведения импульса по срединному и малоберцовому нервам.

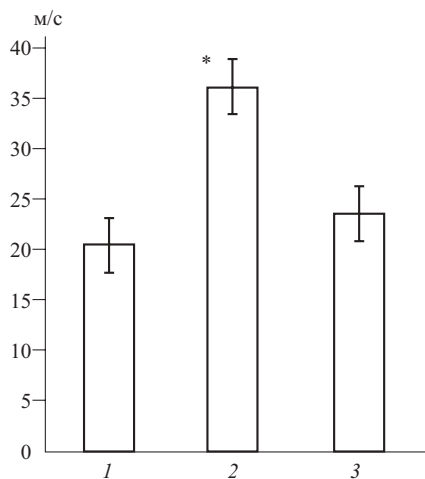


Рис. 2. Влияние гимантана на скорость проведения импульса, нарушенную МФТП у крыс.

По оси абсцисс: 1 — контрольная группа, 2 — МФТП, 3 — гимантан; по оси ординат — скорость проведения импульса, м/с. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Так, в группе крыс, получавших гимантан, СПИ по срединному нерву снизилась с $36,2 \pm 2,7$ до $23,5 \pm 2,8$ м/с ($p < 0,05$), а по большеберцовому нерву с $36,9 \pm 2,4$ м/с до $27,2 \pm 1,9$ м/с ($p < 0,05$), рис. 2. У крыс, получавших ПК-Мерц, отмечались аналогичные изменения, однако они не достигали достоверного значения. Скорость проведения импульса по срединному и большеберцовому нерву на фоне введения МФТП составила $23,9 \pm 1,8$ и $27,4 \pm 2,2$ м/с, а после введения ПК-Мерц $20,3 \pm 2,1$ и $22,3 \pm 2,3$ м/с соответственно.

Таким образом, проведенное исследование показало, что гимантан и ПК-Мерц не вызывают значимых изменений нейрофизиологических параметров у экспериментальных животных. Вместе с тем даже однократное введение препаратов животным с МФТП-индуцированным паркинсонизмом, оказывает нормализующее влияние, прежде всего на наиболее лабильный показатель — скорость проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов, отражающий изменение возбудимости двигательных единиц

периферического нейромоторного аппарата, вследствие нарушения нисходящих возбуждающих и тормозных механизмов под влиянием токсина.

Полученные результаты подтверждают перспективность изучения гимантана в клинической практике при паркинсоническом синдроме.

ВЫВОДЫ

1. Субхроническое введение гимантана и ПК-Мерц приводило к улучшению функционирования периферического нейромоторного аппарата, что подтверждалось достоверным повышением амплитуды М-ответа в мышцах дистальных отделов конечностей.

2. Введение МФТП (1 метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) приводило к формированию акинетико-ригидного симптомокомплекса, что сопровождалось изменением структуры электромиографической кривой с урежением частоты осцилляций и снижением ее амплитуды, а также повышением скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов. На этом фоне даже однократное применение как гимантана так и ПК-Мерц приводило к нормализации эфферентного проведения импульса.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 03-04-49228 и Фонда содействия отечественной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 3 – 7 (1999).
2. R. Jackisch, T. Link, B. Neufang, and R. Koch, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **320**, 21 – 42 (1992).
3. J. Kornhuber, H. Weller, K. Schoppnieyer, and P. Riederer, *J. Neural. Transm.*, **43**, 91 – 104 (1994).
4. J. Kornhuber and M. Weller, *Biol. Psychiatry.*, **41**, 135 – 144 (1997).
5. M. Weller and F. Finielsmarlier, *Brain Research.*, **613**, 143 – 148 (1993).
6. Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, О. А. Кутепова, and N. Gutcidse, *Ann. Ist. Super. Sanita.*, **26**(1), 55 – 60 (1990).

Поступила 01.12.03.

COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF AMINOADAMANTANE DERIVATIVES ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF PARKINSONISM

Е. А. Katunina¹, Е. V. Samoilova¹, Е. А. Val'dman², L. N. Nerobkova², Т. А. Voronina², and G. N. Avakyan²

¹ Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

² Neurology and Neurosurgery Department, Russian State Medical University, Leninskii Prospect 8/8, Moscow, Russia

The activity of the adamantane derivative PK-Merz and the new aminoadamantane derivative hemantane was studied by methods of electromyography and electroneuromyography in rats with a model of Parkinson syndrome induced by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). The toxin produced an increase in the pulse conduction velocity (PCV) in the motor fibers of peripheral nerves and a decrease in the amplitude and frequency of the maximum muscle stress curve. A single administration of both PK-Merz and hemantane produced unidirectional changes in the neuromyographic parameters and reduced the PCV down to a level in the control group. These results give ground for the clinical investigation of hemantane.