

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ВЛИЯНИЕ ГИМАНТАНА В ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДИСКИНЕЗИИ У КРЫС С ПАРКИНСОНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И. Г. Капица, Е. А. Иванова, И. И. Кокшенев, А. В. Непоклонов,  
Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина<sup>1</sup>

У крыс с развернутым гемипаркинсоническим синдромом, вызванным введением 6-гидроксидофамина в средний переднемозговой пучок левого полушария, смоделированы тяжелые леводопа-индуцированные дискинезии. Новый противопаркинсонический препарат гимантан (5 мг/кг) по антидискинетической эффективности уступает наиболее эффективному в клинической практике антидискинетическому средству амантадину (20 мг/кг) при однократном внутривенном введении и превосходит его — при пятидневном введении.

**Ключевые слова:** гимантан; амантадин; паркинсонический синдром; 6-гидроксидофамин; леводопа-индуцированные дискинезии.

### ВВЕДЕНИЕ

Леводопа является эффективным средством терапии болезни Паркинсона. Однако после десятилетней терапии у 90 % пациентов развиваются осложнения, проявляющиеся разными типами непроизвольных неконтролируемых движений — дискинезий [12]. В генезе моторных флуктуаций и дискинезий, вызываемых леводопой, лежит нарушение глутаматергической регуляции [6]. Наиболее эффективным препаратом для лечения дискинезий в клинической практике является амантадин — неконкурентный блокатор ионотропных глутаматных рецепторов — NMDA подтипа [14]. Амантадин в клинической практике используется как в таблетированной, так и в лекарственной форме для парентерального введения, и для лечения тяжелых леводопа-индуцированных дискинезий и акинетических кризов применяется в виде внутривенных инфузий [8].

Гимантан — новый противопаркинсонический препарат, разработанный в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, по данным экспериментальных исследований на моделях паркинсонического синдрома превосходит по эффективности амантадин [1, 2]. В клиническом исследовании у больных с ранними стадиями болезни Паркинсона определена терапевтическая эффективность гимантана (25 мг в сутки) в таблетированной лекарственной форме [4]. Разработана инъекционная лекарственная форма гимантана [5]. В качестве перспектив ее применения в клинической практике определены акинетические кризы и дискинезии при тяжелых формах болезни Паркинсона.

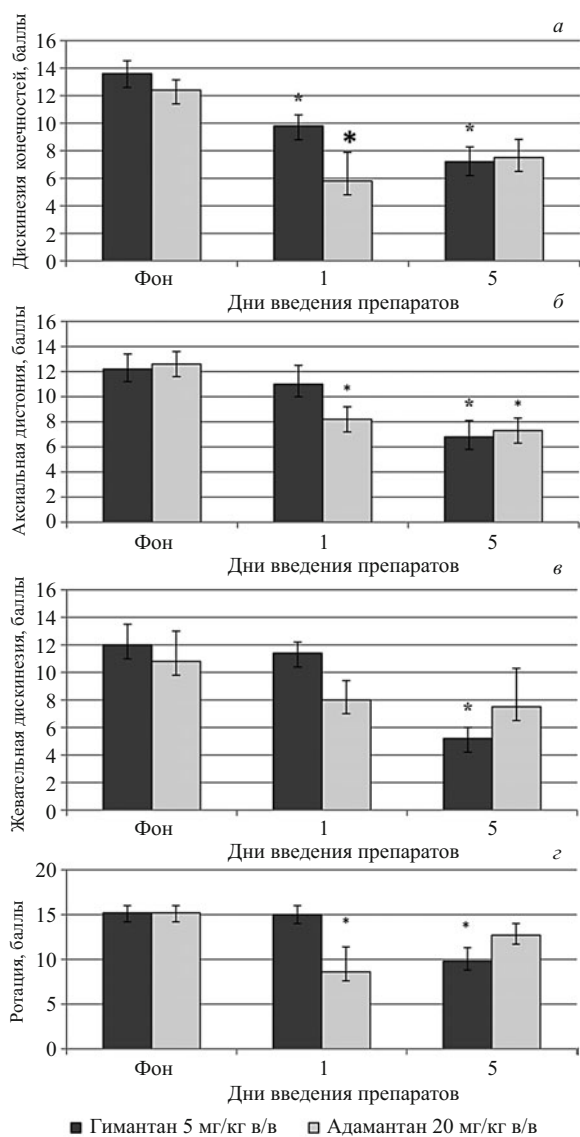
Ранее было показано, что гимантан при совместном внутрибрюшинном длительном введении с леводопой снижает скорость развития и выраженность дискинезий у крыс с паркинсоническим синдромом средней тяжести [3], вызванным введением 6-гидроксидофамина (6-ГОДА) в дозе 8 мкг в левую черную субстанцию [9]. На данной модели препарат сравнения амантадин, вводимый одновременно с леводопой, оказывал противоположный эффект, усиливая дискинезии [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение способности гимантана и амантадина при внутривенном введении снижать тяжесть леводопа-индуцированных дискинезий у крыс с развернутым паркинсоническим синдромом, вызываемым введением 6-ГОДА (12 мкг) в средний переднемозговой пучок.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 30 аутбредных белых крысах-самцах массой 250–300 г в начале эксперимента, полученных из питомника “Столбовая”. Животных содержали в виварии при постоянном доступе к корму и воде. Животных содержали в соответствии с нормативным документом “Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев” от 06.04.1973 г., № 1045-73. Организацию и проведение работы выполняли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23 августа 2010 г. “Об утверждении правил лабораторной практики” и “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях от 18 марта 1986 г. (Страсбург)”.

<sup>1</sup> ФГБУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.



Влияние гимантана (5 мг/кг внутривенно) и амантадина (20 мг/кг внутривенно) на показатели дискинезий по шкале АНД.

Результаты представлены в виде Mean  $\pm$  SEM; \* —  $p < 0,05$  отличия достоверны по сравнению с фоновыми значениями по критерию Манна-Уитни. По оси абсцисс — кратность введенный препаратов: фон — до введения препаратов, 1 — однократное введение; 5 — пятидневное введение препаратов; по оси ординат — показатели дискинезии (разные типы) по шкале АНД, в баллах.

Развернутый паркинсонический синдром вызывали введением нейротоксина 6-ГОДА (12 мкг) в средний переднемозговой пучок левого полушария головного мозга крыс [9] по координатам: AP = -1,8; ML = +2,0; DV = -8,6 [13]. Дискинезии вызывали хроническим внутрибрюшинным введением леводопы (10 мг/кг) в комбинации с бенсеразидом (15 мг/кг), начиная с 3-й недели после введения нейротоксина и на протяжении последующих 4-х недель ежедневно. На 31-е сутки введения леводопы отбирали животных с выраженными дискинезиями, определяемыми по шкале “Аномальных непроизвольных движений” (АНД) [10; 15].

Шкала АНД включает стереотипные движения и контраверсивную ротацию. Выделяют три типа стереотипий: дискинезии конечностей, аксиальные (осевые) дискинезии и жевательные дискинезии. Дискинезии конечностей рассматриваются как повторяющиеся миоклонические движения или дистонические положения передней конечности стороны тела крысы, противоположной поражению. Аксиальные дискинезии определяются как сгибания или осевое вращение шеи и туловища в направлении, контралатеральном стороне поражения. Жевательная дискинезия выражается в повторяющихся жевательных движениях челюсти, которые могут сопровождаться высыванием языка. Ротационное поведение определяется как повороты или вращательные движения в направлении, противоположном стороне введения 6-ГОДА. Оценка аномальных непроизвольных движений проводится в баллах: 0 — отсутствие аномальных движений; 1 — редкие аномальные движения, менее 50 % времени наблюдения; 2 — частые аномальные движения, более 50 % времени наблюдения; 3 — аномальные двигательные акты, происходящие непрерывно, но прерываемые сенсорными стимулами (например, постукивание по боксу); 4 — непрерываемые сенсорными стимулами аномальные двигательные акты. За каждой крысой наблюдали в течение 1 мин через каждые 35 мин на протяжении 140 мин после очередного введения леводопы. Баллы, полученные при оценке каждого типа стереотипий, суммировали и вычисляли среднее значение по группе.

Отобранные по шкале АНД животные были разделены на две группы по 10 крыс в каждой, которым ежедневно в течение 5 сут вводили гимантан (5 мг/кг внутривенно) за 10 мин до инъекции леводопы и амантадина гидрохлорида (20 мг/кг внутривенно) — за 60 мин до введения леводопы. Сроки введения амантадина и гимантана до инъекции леводопы обусловлены литературными и собственными данными о выраженности их антидискинетической активности [7, 11]. Влияние препаратов на выраженность индуцированных леводопой дискинезий оценивали по шкале АНД после их однократного и повторного (5-я инъекция) введения.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета Биостат для Windows с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены как среднее  $\pm$  ошибка среднего (Mean  $\pm$  SEM). Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что фоновые (до введения препаратов) показатели тяжести дискинезии у животных групп гимантана и амантадина были сопоставимы (рисунк). После первого внутривенного введения гимантана (5 мг/кг) зарегистрировано достоверное сниже-

ние выраженности дискинезии конечностей крыс на 27 %, по сравнению с фоновыми показателями (рисунок, а). Однократная инъекция амантадина (20 мг/кг) приводила к статистически значимому ослаблению дискинезии конечностей в среднем на 53,2 %, аксиальной дистонии — на 34,9 % и снижению числа ротаций — на 43,4 %, по сравнению с соответствующими фоновыми значениями (рисунок, а, б, г). Таким образом, амантадин (20 мг/кг) при однократном внутривенном введении оказывал более выраженный антидискинети́ческий эффект, чем гимантан (5 мг/кг).

После пятидневного введения гимантана зафиксировано достоверное снижение всех регистрируемых параметров леводопа-индуцированных дискинезий по шкале АНД: выраженность дискинезии конечностей уменьшалась в среднем на 47 %, жевательной дискинезии — на 60 %, аксиальной дистонии — на 44,3 % и число ротаций — на 35,5 %, по сравнению с фоновыми показателями (рисунок). Эффект субхронического введения амантадина проявился в статистически значимом ослаблении аксиальной дистонии на 42 %, по сравнению с показателем до введения препарата (рисунок, б). Кроме того, амантадин на уровне тенденции уменьшал выраженность дискинезии конечностей, но не оказывал влияния на жевательную дискинезию (рисунок, в). При этом ротационное поведение имело тенденцию к усилению, по сравнению с эффектом после его однократного введения (рисунок, г).

Таким образом, гимантан (5 мг/кг) при субхроническом (5 сут) внутривенном введении вызывает выраженный антидискинети́ческий эффект у крыс с гемипаркинсонизмом и леводопа-индуцированными дискинезиями, в отличие от амантадина (20 мг/кг), эффективность которого при повторном введении проявлялась только в отношении аксиальной дистонии. Полученные данные демонстрируют перспективность применения гимантана в инъекционной лекарственной форме в качестве антидискинети́ческого препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Гимантан (5 мг/кг) при однократном внутривенном введении проявляет менее выраженный антидис-

кинети́ческий эффект в сравнении с амантадином (20 мг/кг), достоверно снижая только выраженность дискинезии конечностей у крыс с экспериментальным развернутым гемипаркинсонизмом.

2. Гимантан (5 мг/кг) при пятидневном внутривенном введении превосходит амантадин (20 мг/кг) по антидискинети́ческой активности, снижая в среднем на 40 % тяжесть дискинезии конечностей, жевательной дискинезии, аксиальной дистонии и числа ротаций у крыс с развернутым гемипаркинсонизмом, хронически получавших леводопу ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Вальдман, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (2001).
2. Т. А. Воронина, И. Г. Капица, И. И. Кокшенев, и др., *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2**(5), 10 – 16 (2012).
3. И. Г. Капица, Е. А. Иванова, А. В. Непоклонов, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(7), 9 – 12 (2011).
4. Е. А. Катунина, А. В. Петрухова, Г. Н. Авакян, и др., *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **108**(6), 24 – 27 (2008).
5. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Б. М. Пятин, и др., *Заявка на выдачу патента на изобретение RU*, № 2011124339, *Бюл.* № 36, опубл. 27.12.2012 (2012).
6. I. Ahmed, S. K. Bose, N. Pavese, et al., *Brain*, **134**(4), 979 – 986 (2011).
7. A. Dekundy, M. Lundblad, W. Danysz, et al., *Behav. Brain Res.*, **179**(1), 76 – 89 (2007).
8. P. Del Dotto, N. Pavese, G. Gambaccini, et al., *Mov. Disord.*, **16**(3), 515 – 520 (2001).
9. S. Duty, P. Jenner, *British Journal of Pharmacology*, **164**(4), 1357 – 1391 (2011).
10. C. S. Lee, M. A. Cenci, M. Schulzer, A. Björklund, *Brain*, **123**(Pt 7), 1365 – 1379 (2000).
11. M. Lundblad, M. Andersson, C. Winkler, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **15**(1), 120 – 132 (2002).
12. A. Manson, P. Stirpe, A. Schrag, *J. Parkinsons Dis.*, **2**(3), 189 – 198 (2012).
13. G. Paxinos, W. Watson, *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Acad. Press, San Diego (1998).
14. B. J. Snow, L. Macdonald, D. Mcauley, et al., *Clin. Neuropharmacol.*, **23**(2), 82 – 85 (2000).
15. C. Winkler, D. Kirik, A. Björklund, M. A. Cenci, *Neurobiol. Dis.*, **10**(2), 165 – 186 (2002).

Поступила 05.03.14

## INFLUENCE OF HEMANTANE IN INJECTABLE DOSAGE FORM ON LEVODOPA-INDUCED DYSKINESIA IN RATS WITH MODEL PARKINSONIAN SYNDROME

I. G. Kapitsa, E. A. Ivanova, I. I. Kokshenev, A. V. Nepoklonov, E. A. Valdman, and T. A. Voronina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Moscow

Levodopa-induced heavy dyskinesia was modeled in rats with severe hemiparkinsonian syndrome induced by injection of 6-hydroxydopamine in the left medial forebrain bundle. It is established that the antidyskinetic effect of the injectable dosage form of a new antiparkinsonian drug hemantane (5 mg/kg) after a single intravenous administration is weaker than that of the most effective in clinical practice antidyskinetic drug amantadine (20 mg/kg). However, after five days of treatment, the effect of hemantane injections exceeded that of amantadine.

**Keywords:** hemantane, amantadine, parkinsonian syndrome, 6-hydroxydopamine, levodopa-induced dyskinesia