

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

Мочалова А. Д., Орлова Е. В., Трифонова Е. А.

Научный руководитель: к.м.н. ассистент Яковлева Екатерина Евгеньевна
Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Мочалова Алина Денисовна — студентка 3 курса, Педиатрический факультет,
E-mail: mochalova.alina@list.ru

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, глутамат, антагонисты NMDA-рецепторов.

Актуальность исследования: ключевым механизмом развития болезни Паркинсона (БП) является дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, однако, в последнее время больше внимания уделяют вовлечению глутаматной системы в процессы патогенеза БП [1, 2]. Полосатое тело является одной из основных мишеней антипаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов. Оно получает глутаматергические проекции из премоторных, моторных и ассоциативных зон коры головного мозга. Повышенная активность этих проекций приводит к истощению катехоламинов в пресинаптических терминалях дофаминергических проекций черной субстанции и нейротоксическому влиянию на нейроны полосатого тела, ответственные за инициацию движения. В России для терапии БП зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор — амантадин, улучшающий тормозную дофаминергическую передачу в экстрапирамидной системе путем увеличения выброса дофамина тормозными терминалями, а также блокирующий NMDA-рецепторы и устраняющий активирующее влияние глутамата на холинергические нейроны экстрапирамидной системы[3]. При этом поиск новых соединений данного класса остается актуальной задачей современной фармакологии.

Цель исследования: изучить противопаркинсоническое действие нового лиганда глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — соединения N в сравнении с амантадином на экспериментальной модели БП у мышей.

Материалы и методы: в исследование включено 6 групп мышей, по 6 мышей в каждой группе. В качестве экспериментальной модели БП использовали тест экстрапирамидных нарушений, вызванных симпатолитиком резерпином. Белым беспородным мышам самцам массой 18–25 г внутривенно вводили резерпин в дозе 1 мг/кг. Исследуемый препарат вводили через 30 минут после введения резерпина. Первая группа животных получала соединение N в дозе 5 мг/кг. Вторая, третья и четвертая группы получали 10, 15 и 20 мг/кг соответственно. Пятой группе вводили препарат сравнения амантадин. Контрольную группу составили мыши, которым вводили физиологический раствор. Оценку двигательной активности проводили через 2 часа после введения резерпина в тесте «Открытое поле». Анализ вегетативных нарушений проводили по таким показателям как птоз, диарея, саливация. Статистическая обработка данных проводилась в программе «Statistica 7.0.».

Результаты: в ходе исследования выявлен противопаркинсонический эффект соединения N в дозах 5-20 мг/кг. Двигательная активность мышей, которым вводили соединение N в дозе 5 мг/кг, составила 9% от активности мышей, составляющих контрольную группу, получавших физ.раствор. В группе с дозой 10 мг/кг активность составила 33%, в группе 15 мг/кг — 57%, 20 мг/кг — 93%. Таким образом, в тесте «Открытое поле» наблюдается дозозависимый эффект, повышения локомоторной активности.

Выводы: исследуемое соединение обладает дозозависимым противопаркинсоническим эффектом. При дальнейшем исследовании вещества возможно его применение при дегенеративных заболеваниях, патофизиологическим звеном которых является блокада глутаматных рецепторов.

Литература

1. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А. и др. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — Т. 118, №.5. — С. 138–142.

2. Freitas M.E., Fox S.H. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects // Neurodegenerative disease management. — 2016. — V. 6, N 3. — P. 249–268.
3. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э Нейропсихофармцология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский Диалект, 2000. — 297 с.