

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ В ТЕСТЕ АРЕКОЛИНОВОГО ГИПЕРКИНЕЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХОРЕИ ГЕНТИНГТОНА)

Орлова Е. В., Мочалова А. Д., 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: Орлова Екатерина Витальевна – студентка 3 курса, Педиатрический факультет, E-mail: orlova.katerina5@icloud.com

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, амантадин, глутаматные рецепторы

Актуальность исследования: болезнь Гентингтона (БГ) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующимся развитием хореи и прогрессирующими когнитивными нарушениями [2]. Этиология БГ до конца не выяснена, однако результаты экспериментов указывают на возможную роль в развитии заболевания нарушений глутаматергической передачи, реализуемой посредством NMDA рецепторов. Дисбаланс тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны приводит к усилению дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина. В исследованиях показано, что антагонисты NMDA-рецепторов оказывают частичное нейропротективное действие при данной неврологической патологии, предотвращая синаптическое высвобождение ацетилхолина [1, 3]. В связи с этим изучение новых NMDA-лигандов является актуальной задачей современной нейрофармакологии.

Цель исследования: изучить эффективность нового NMDA-антагониста — соединения 1 на модели холинергической активации — ареколиновом треморе у мышей.

Материалы и методы: в исследование включено 6 групп по 6 белых беспородных мышей самцов массой 18–25 г. Тремор вызывали введением 0,15% раствора М-холиномиметика ареколина. Исследуемое соединение 1 в дозах 5–20 мг/кг и препарат сравнения — классический каналоблокатор NMDA-рецепторов амантадин вводили за 15 мин до ареколина. Контрольная группа получала 0,9% раствор NaCl. Регистрировали латентный период, продолжительность и интенсивность тремора. Статистическая обработка данных проводилась в программе «Origin».

Результаты: по результатам исследования установлен достоверный холинонегативный эффект, косвенно свидетельствующий о протективном влиянии при процессах нейродегенерации для соединения 1 в дозах 5–20 мг/кг. Отмечается дозозависимое действие, так как в зависимости от величины дозы вещества латентный период увеличивался, интенсивность и продолжительность тремора снижались. Латентный период у контрольной группы составляет 48.7 ± 2.9 секунды, во 2 группе, получавшей амантадин — 46.2 ± 4.6 с. В группе, получавшей исследуемое вещество в дозе 5 мг/кг, латентный период составил 54.5 ± 2.9 с., в группе 10 мг/кг — 53.7 ± 3.5 с. Интенсивность тремора у мышей из контрольной составляла 2.5 ± 0.6 баллов, у мышей, которым вводили амантадин, 2 ± 0.8 б., а в группах, получавших исследуемое вещество в дозах 5 и 10 мг/кг — 2.5 ± 1 и 2.25 ± 1 б. соответственно. Длительность тремора у контрольной группы равнялась 210.25 ± 55 с., у группы с амантадином — 202.5 ± 24 с. В группе, получавшей 5 мг/кг, длительность тремора составляла 210.5 ± 44 с., в дозе 10 мг/кг — 207.5 ± 43 с. Введение соединения 1 в дозе 20 мг/кг полностью предотвращало развитие гиперкинеза.

Выводы: у исследуемого соединения установлен достоверный холинонегативный эффект, свидетельствующий о влиянии при процессах нейродегенерации в дозах 5–20 мг/кг у мышей в тесте с ареколиновым гиперкинезом. Выраженность эффекта возрастает с повышением дозы. Таким образом, данное вещество может рассматриваться как потенциальное перспективное средство для терапии нейродегенеративных расстройств.

Литература

1. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский Диалект, 2000. — 297 с.
2. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Худоерков Р.М., Иллариошкин С.Н. Опыт экспериментального моделирования болезни Гентингтона // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2015. — том 9. — С. 49–55.
3. Fernández-Montoya J., Avendaño C., Negredo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity // International journal of molecular sciences. — 2018. — V.19, N 1. — P. 69.