

УДК 577.112.3:616.858—008.6.615.21

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АНТИПАРКИНСАМИ
И АУТОГЕМОЛИКВОРОТРАНСФУЗИИ НА АКТИВНОСТЬ
НЕПРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ МОЗГА
БОЛЬНЫХ ПАРКИНСОНИЗМОМ****ДАМБИНОВА С. А., БЫЧКОВ Е. Р., КРАСНОВА И. Н.,
ШЕВЧЕНКО К. А., КОРОЛЬКОВ А. В.**

Институт экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

Исследовали содержание основных метаболитов дофамина и серотонина—гомо-ванилиновой кислоты и 5-гидроксинидолуксусной кислоты, глутамата и ГАМК в СМЖ больных паркинсонизмом. На фоне комплексной терапии антипаркинсантами и при аутогемоликворотрансфузии (введение низкомолекулярных пептидов с ГАМК- M_r 2500 Д, выделенных из собственной плазмы, в СМЖ больных) обнаружены различные изменения содержания указанных веществ в ликворе. Показано, что ответная реакция организма на применение фармакологических препаратов выражалась в корреляции ГАМК- и дофаминергической систем. Вместе с тем, терапевтическое действие антипаркинсантов сопровождалось снижением активности серотонинергической системы мозга. Лечебный эффект аутогемоликворотрансфузии приводил к аналогичной нормализации ГАМК- и дофаминергической систем. Однако угнетения серотонинергической системы мозга не происходило. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения низкомолекулярных пептидов для коррекции пораженных медиаторных систем мозга при лечении двигательных расстройств.

Деструктивные поражения ЦНС различной этиологии широко распространены и ведут, как правило, к нарушению двигательных функций и стойкой инвалидности. Вместе с тем, медицина до сих пор не располагает эффективными средствами лечения этих поражений, поскольку все еще мало изучены патогенетические механизмы их возникновения.

В настоящее время показано, что эндогенные вещества пептидной природы играют важную роль в контроле двигательных функций у человека [1]. Более того, разработанный недавно Бехтеревой и соавт. [2] новый способ лечения больных паркинсонизмом на основе эндогенных пептидов, названный аутогемоликворотрансфузией (АГЛТ), дал весьма обнадеживающие результаты [3]. Суть данного метода сводится к тому, что пептидные фракции с $M_r \sim 2500$ Д, выделенные из собственной плазмы, вводятся в СМЖ больных с двигательными расстройствами [2]. Хороший лечебный эффект был получен у 37 больных паркинсонизмом, имеющих стойкую резистентность к фармакологической коррекции. Однако наблюдалась разная

продолжительность клинического эффекта у этих пациентов при АГЛТ. Очевидно, это связано с разной степенью коррекции пораженных медиаторных систем, включающихся в конкретные процессы патогенеза заболевания. В этой связи представляет интерес исследование влияния комплексной терапии антипаркинсонами и АГЛТ на активность нейромедиаторных систем мозга больных паркинсонизмом.

Известно, что в развитии симптомов данного заболевания большое значение имеет нарушение обмена дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (5-ОТ), ГАМК и АХ [4]. Так, при исследовании СМЖ больных паркинсонизмом обнаружено снижение концентрации гомованилиновой кислоты (ГВК), главного метаболита ДА [5], и концентрации ГАМК [6]. Относительно уровня 5-оксиндолоуксусной кислоты (5-ОИУК), главного метаболита 5-ОТ, существуют противоречивые данные. Описано снижение его содержания [7] или показано наличие на уровне контроля [8].

Поскольку в терапии двигательных расстройств широко используются лекарственные препараты, содержащие L-ДОФА в комбинации с другими компонентами, воздействующими непосредственно на медиаторный метаболизм, нами была произведена оценка влияния комплексной терапии антипаркинсонами и АГЛТ на активность дофамин-, серотонин-, ГАМК- и глутаматергической систем мозга у больных паркинсонизмом.

Материалы и методы

Обследован 21 больной паркинсонизмом в возрасте от 47 до 56 лет, длительность заболевания составляет от 2 до 10 лет. Пациенты получали следующую лекарственную терапию: наком, мадопар, циклодол, мидантап. Контрольная группа состояла из 10 лиц с неврологической патологией, не связанной с экстрапирамидными расстройствами: нарушение мозгового кровообращения, остеохондроз позвоночника в возрасте от 42 до 55 лет. СМЖ забирали по медицинским показаниям в утренние часы посредством люмбальной пункции. Пробы хранили при -40° , до выполнения анализа. АГЛТ у больных паркинсонизмом проводили на основании Разрешения Президиума УМС МЗ СССР от 24 декабря 1987 г. Для проведения этой процедуры брали сыворотку крови больного, предварительно обработанную одним из методов: ультрафильтрацией через фильтр РМ 10 («Amicon», Голландия) или гель-фильтрацией на колонке с сорбентом Sephadex G-50 «Fine Pharmacia» (Швеция). АГЛТ выполняли эндолюбальным введением компонентов, полученных после подобной обработки.

Концентрации ГВК, 5-ОИУК и нейромедиаторных аминокислот определяли ВЭЖХ с электрохимическим детектором. Хроматографическая система состояла из насоса модели 305 Gilson, инжектора Rheodyne, металлической колонки (4,6×250 мм) с обращеннофазным сорбентом Partisil 5 ODS 3, предколонки и ампер-

метрического детектора LC-4B. Измерение ГВК и 5-ОИУК проводили при потенциале стеклоуглеродного электрода +0,75 В относительно хлорсеребряного электрода сравнения. Подвижная фаза состояла из 0,02 М цитрат-фосфатного буфера, 0,002 М Na₂ ЭДТА 0,004%-ного октисульфата натрия, 10%-ного метанола, скорость потока—1 мл/мин. Концентрации ГВК и 5-ОИУК в СМЖ определяли прямым вводом образца в хроматографическую систему после добавления к нативному ликвору равного объема 0,1 М хлорной кислоты. Для измерения уровней ГАМК и глутамата в СМЖ использовали металлическую колонку (1×250 мм) с сорбентом Partisil 10 ODS 3 при потенциале стеклоуглеродного электрода +0,7 В. Подвижная фаза состояла из 0,1 М NaH₂PO₄, 0,001 М Na₂ ЭДТА, 2%-ного тетрагидрофурана и 39%-ного метанола. Скорость потока элюента—0,2 мл/мин. Предколоночную модификацию аминокислот проводили при помощи ортофталесового альдегида по методу Peinado и соавт. [9].

Полученные данные обработаны при помощи корреляционного анализа, достоверность различий между группами определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Концентрации ГВК, 5-ОИУК, ГАМК и глутамата в СМЖ у пациентов контрольной группы и больных паркинсонизмом представлены в табл. 1. Полученные нами средние значения содержания метаболитов моноаминов и нейромедиаторных аминокислот в СМЖ согласуются с имеющимися в литературе данными [10, 11]. Отмечается

Таблица 1
Содержание гомованглинной, 5-оксиндолуксусной кислот, ГАМК и глутамата в СМЖ больных паркинсонизмом (нмоль/мл)

Группа обследованных пациентов	Соединения			
	гомованглинная кислота	5-оксиндолуксусная кислота	ГАМК	глутамат
Контрольная группа (n=10)	0,153±0,021	0,114±0,013	3,84±0,66	1,89±0,38
Больные паркинсонизмом (n=21)	0,123±0,016	0,071±0,005 P<0,15	2,59±0,24	1,51±0,11

достоверное снижение уровня 5-ОИУК, основного метаболита 5-ОТ, в СМЖ у больных паркинсонизмом на фоне проводимой лекарственной терапии (61% от контрольной группы). Это может быть обусловлено антагонистическими взаимодействиями препаратов L-ДОФА и серотонинергической системы мозга. Показано, что введение L-ДОФА снижает содержание 5-ОТ в мозгу [12] и 5-ОИУК в ликворе [13]. Концентрация ГВК, основного метаболита ДА, и ГАМК у больных составляет соответственно 80 и 67% от контрольной груп-

ты, но эти изменения статистически не достоверны. Известно, что во время лечения L-ДОФА отмечается повышение уровня ГВК, сниженного у больных паркинсонизмом в СМЖ [13]. Показано, что препараты L-ДОФА повышают активность глутаматдекарбоксилазы — фермента, синтезирующего ГАМК из глутамата в базальных ганглиях [14], также отмечено, что терапия L-ДОФА значительно увеличивает пониженную концентрацию ГАМК в СМЖ у больных паркинсонизмом [15]. В табл. 2 представлены коэффициенты корреляции между уровнями моноаминов и нейротрансмиттерных аминокислот, которые характеризуют степень взаимодействия нейромедиаторных систем мозга. Отмечается высокая корреляция между содержанием ГВК и 5-ОИУК в СМЖ у пациентов контрольной группы. Известно, что между дофамин- и серотонинергическими системами

Таблица 2
Корреляция между уровнями гомованилиновой, 5-оксиндолоуксусной кислот, ГАМК и глутамата в СМЖ больных паркинсонизмом

Группа обследованных пациентов	Соединения					ГАМК глутамат
	5 оксиндолоуксусная кислота гомованилиновая кислота	5 оксиндолоуксусная кислота ГАМК	5-оксиндолоуксусная кислота глутамат	гомованилиновая кислота ГАМК	гомованилиновая кислота глутамат	
Контрольная группа (n=10)	0,932	-0,508	-0,746	-0,593	-0,602	0,562
Больные паркинсонизмом (n=21)	0,618	0,560	0,652	0,558	0,373	0,517

существуют тесные нейроанатомические [16], биохимические и функциональные связи [17]. У больных паркинсонизмом, несмотря на проводимую терапию, отмечаются значительные изменения коэффициентов корреляции как по величине, так и по знаку, что свидетельствует о глубоком нарушении нейромедиаторного взаимодействия при этой патологии.

Данные о содержании ГВК, 5-ОИУК, ГАМК и глутамата в СМЖ больных паркинсонизмом разной степени тяжести на фоне проводимой терапии представлены в табл. 3. Сравнительный анализ полученных результатов показывает, что на поздних стадиях заболевания

Таблица 3
Содержание гомованилиновой, 5-оксиндолоуксусной кислот, ГАМК и глутамата в СМЖ больных с разной степенью тяжести паркинсонизма (нмоль/мл)

Группа обследованных пациентов	Соединения			
	гомованилиновая кислота	5 оксиндолоуксусная кислота	ГАМК	глутамат
Больные I—II стадий паркинсонизма (n=4)	0,084±0,027	0,663±0,011	2,31±0,28	1,60±0,25
Больные III—IV стадий паркинсонизма (n=9)	0,134±0,119	0,074±0,011	2,69±0,44	1,92±0,16

при использовании лекарственной терапии не происходит достоверных изменений в содержании 5-ОИУК, ГАМК и глутамата по сравнению с ранними стадиями паркинсонизма. Отмечается более низкий уровень ГВК у больных с I—II стадиями заболевания по сравнению с контролем и группой больных паркинсонизмом III—IV стадии. Очевидно, низкая концентрация ГВК в СМЖ при начальных стадиях заболевания связана с меньшей степенью дегенерации дофаминергических нейронов в черной субстанции, что позволяет использовать ма-

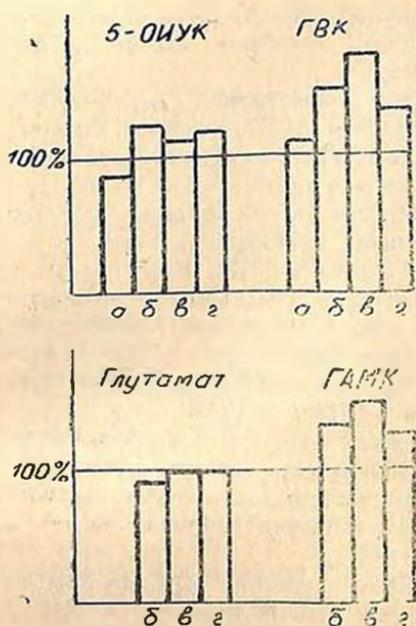


Рис. Влияние аутогемолитротрансфузии на изменение уровней ГАМК, гомованилиновой, 5-оксииндолуксусной кислот, ГАМК и глутамата в СМЖ у больных паркинсонизмом; по оси ординат—отклонение в % уровней 5-ОИУК, ГВК, ГАМК и глутамата в СМЖ больных паркинсонизмом после проведения АГЛТ к уровням этих соединений до АГЛТ.

лые дозы препаратов L-ДОФА при значительном улучшении состояния больного.

Таким образом, комплексная терапия антипаркинсониками нормализует нейромедиаторный дисбаланс при паркинсонизме, в частности дофаминергической и ГАМК-ергической систем мозга; одним из побочных эффектов данной терапии является снижение активности серотонинергической системы мозга человека.

При применении АГЛТ наиболее выраженные клинические эффекты наблюдали у больных паркинсонизмом с ригидной и акинетико-ригидной формами заболевания и с низким уровнем 5-ОИУК и ГВК в СМЖ. Лечебный эффект у этой категории больных отмечался спустя 1—6 ч после АГЛТ и выражался в резком снижении ригидности, брадикинезии, улучшении поструральной устойчивости, походки и в меньшей степени—в уменьшении тремора. Кроме того, у пациентов отмечалось оживление мимики, улучшение настроения и

речевой функции. Тремор у больных с преимущественно дрожательными формами заболевания менее всего подвергался регрессу под воздействием АГЛТ; в этом случае распад тремора происходил начиная с дистальных отделов конечностей. Улучшение клинического состояния наблюдалось от 1—2 недель до полугода. При наличии положительного лечебного эффекта от первичного введения ультрафильтрата в дальнейшем для его закрепления использовали эндолумбальное введение очищенных с помощью гель-фильтрации пептидных фракций. В случае, если эти фракции вводили совместно с белковым стабилизатором (аутоальбумином), лечебный эффект от проведения АГЛТ существенно удлинялся.

На рисунке представлены изменения концентраций ГВК, 5-ОИУК, ГАМК и глутамата в СМЖ после проведения АГЛТ у четырех больных паркинсонизмом с выраженным длительным лечебным эффектом. Оказалось, что у больных с акинетико-ригидной формой II—III стадии наблюдается значительное увеличение концентрации ГВК (на 60, 89 и 38%) у каждого из выбранных пациентов, а также отмечается повышение уровня ГАМК (на 39, 61 и 25%). В то же время колебание уровней 5-ОИУК и глутамата незначительно и не превышает 20%. Эти изменения сходны по направленности с влиянием лекарственной терапии, однако в отличие от препаратов L-ДОФА, оказывающих супрессирующее действие на серотонинергическую систему мозга, АГЛТ не снижает содержания 5-ОИУК в СМЖ.

Таким образом, можно предположить, что одним из возможных путей реализации положительного клинического эффекта данного метода лечения является стимулирующее влияние эндогенных пептидов на метаболизм в дофамин и ГАМК-ергических нейронах мозга.

THE INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY BY ANTIPARKINSONIAN DRUGS AND THE AUTOHAEMOLIQUOTRANSFUSION ON THE ACTIVITY OF NEUROTRANSMITTER SYSTEMS IN THE BRAINS OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

DAMBINOVA S. A., BYCHKOV E. R., KRASNOVA I. N., SHEVCHENKO K. A., KOROLKOV A. V.

Scientific Research Institute for Experimental Medicine, USSR Academy of Medical Sciences, Leningrad

The content of main metabolites of dopamine (DA) and serotonin (5-HT), homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic acid, Glu and GABA were measured in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with Parkinson's disease. Various changes in the content of these substances in CSF were revealed against a background of the complex therapy by antiparkinsonian drugs and autohaemoliquotransfusion (AHLT). This procedure includes introduction of low mol. weight (< 2500 Da) peptides, obtained from the patients plasma, in to their CSF. It was shown, that the pharmacological treatment stimulated the activity DA- and GABA-ergic brain

systems and suppressed 5-HT-ergic system. AHLT caused the analogous improvement of DA- and GABA-ergic activity, but had not any influence upon the 5-HT system. The data obtained testify that the low molecular weight peptides may be used for the pharmacological corrections of the neurotransmitter systems activity during the movement disorders treatment.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека. Л., Наука, 1988.
2. Бехтерева Н. П., Гурчин Ф. А., Дамбинова С. А., Корольков А. В., Корешонков О. Н., Нарышкин А. Г. Физиология человека, т. 13, № 3, с. 500—502, 1987.
3. Нарышкин А. Г., Гурчин Ф. А., Дамбинова С. А., Корольков А. В., Корешонков О. Н. — В кн.: Тезисы симпозиума «Физиология пептидов», Л., Изд-во АН СССР, с. 132—133, 1988.
4. Пикок К. — В кн.: Нейротрансмиттерные системы (под ред. Н. Дж. Легга), с. 102—117, М., Медицина, 1982.
5. Noir A. T. B., Ashcroft G. W., Crawford T. B. B. Brain, v. 92, p. 357—359, 1970.
6. Manyam B. V. Archives of Neurology, v. 39, p. 891—893, 1982.
7. Johansson B., Roos B.—E. Life Sci., v. 6, p. 1449—1454, 1967.
8. Chase T. N. Archives of Neurology, v. 27, p. 354—356, 1972.
9. Parado J. A., Athanas K. T., Myers R. D. J. Neuroscience Methods, v. 18, p. 269—276, 1986.
10. Bowers M. B. Neuropharmacology, v. 11, p. 101—104, 1972.
11. Lakke J. P. W. F., Teelken A. W. Neurology, v. 26, p. 489—493, 1976.
12. Commisong J. W., Sedgwick E. M. Life Sci., v. 25, p. 83—85, 1979.
13. Петелин Л. С., Котенева В. М. Патохимические основы лечения паркинсонизма. М., Изд-во ВНИИМИ МЗ СССР, 1975.
14. Hornykiewicz O., Lloyd K. G., Davidson L.—In: GABA in Nervous System Function (eds. Roberts E., Chase T. N., Towers T. B.) p. 449—485, Raven Press, New York, 1976.
15. Manyam B. V., Ferraro T. N., Hare T. A. Archives of Neurology, v. 45, p. 48—50, 1988.
16. Jacobowitz D. M. Monoaminergic pathway in central nervous system in: Psychopharmacology: A generation of progress. N. Y., p. 119—147, 1978.
17. Korsgaard S., Gerlach J., Christensson E. Eur. J. Pharmacol. v. 18, p. 245—246, 1985.

Поступила 4. I. 1991