

# АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА 2 ТИПА, 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН (ДДАВП), ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.

ИЭМ, Санкт-Петербург

Нарушения сенсомоторных функций наблюдаются у большинства больных, перенесших инсульт. Расстройства афферентации, в особенности, нарушения тактильного и проприоцептивного чувства, оказывают негативное влияние на темп восстановления движений (Abela E. et al., 2012). В настоящее время отмечается ин-терес к изучению терапевтического потенциала препаратов пептидной природы в коррекции неврологических расстройств после локальных повреждений мозга. Вместе с тем, в клинической практике число используемых пеп-тидных препаратов не превышает десятка. Одним из таких препаратов является вазопрессин, который у большинс-тва млекопитающих, в том числе и у человека, носит название аргинин-вазопрессин (АВП). АВП реализует свои эффекты путем активации 3 типов рецепторов:  $Avr1a$ ,  $Avr1b$ ,  $Avr2$ . Установлены многочисленные центральные эффекты активации рецепторов АВП 1 типа. При этом роль рецепторов 2 типа в регуляции функций мозга изучена мало. Ранее нами было показано, что агонист рецепторов 2 типа, 1-дезамино-8-D -аргинин-вазопрессин, ДДАВП, у больных, перенесших инсульт, восстанавливал эмоциональную сферу, речевую и двигательную функции, то есть демонстрировал высокий компенсаторный потенциал (Белокоскова С.Г. и др. 2012, 2016; Tsikunov S.G. et al., 2007). Данные о влиянии нейропептида на центральные нарушения чувствительности отсутствуют. Целью исследования была оценка эффективности ДДАВП в коррекции нарушений чувствительности у больных, перенесших инсульт.

Лечение получили 15 больных в отдаленном периоде инсульта. Оценивали простые формы чувствительности, в том числе, поверхностную (болевую, температурную, тактильную) и глубокую чувствительность (суставно-мышечное чувство, чувство давления и веса, кинестезию кожи) мануальным методом. Характеризовали также сложные формы чувствительности: двухмерно-пространственное чувство и стереогноз. Нарушения оценивали по шкале, где 0 баллов – нормальное восприятие стимула, 1 балл – частичная потеря чувствительности (гипестезия), 2 балла – анестезия. В качестве лечебного препарата использовали синтетический аналог АВП, водный раствор ДДАВП. Пептид вводили интраназально в течение 5 дней с перерывами в 2 дня в течение 2 недель. Однократная доза составила  $1 \cdot 10^{-7}$  г, курсовая –  $1 \cdot 10^{-6}$  г. Эффект плацебо (интраназальное введение физиологического раствора) оценивали у тех же больных перед проведением курса терапии нейропептидом.

ДДАВП был эффективен в 80% случаев. Результаты представлены на рисунках 1 и 2. ДДАВП восстанавливал болевую и температурную чувствительность ( $p=0,031$ ,  $p=0,008$ , соответственно, по тесту Вилкоксона), снижал выраженность поверхностной чувствительности (сумма расстройств болевой и температурной чувствительности) ( $p<0,001$ ). Отмечалась редукция нарушений тактильной чувствительности ( $p<0,001$ ). Нарушения глубокой чувствительности как сумма расстройств тактильной, суставно-мышечной чувствительности, чувства давления и веса, кинестетической чувствительности стали менее выраженными ( $p<0,001$ ). Улучшилось двухмерно-пространственное чувство ( $p=0,016$ ). Отмечалось восстановление простой чувствительности, включавшей поверхностную и глубокую чувствительность ( $p<0,001$ ). Расстройства сложных видов чувствительности как сумма нарушений двухмерно-пространственного чувства и стереогноза стали менее выраженными ( $p=0,016$ ). Отмечалась редукция нарушений всех исследованных видов чувствительности ( $p<0,001$ ). Плацебо эффекта не было (для всех показателей  $p>0,05$ ).

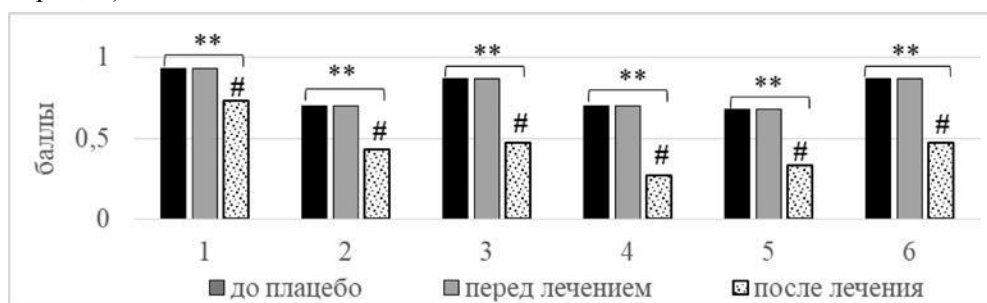


Рис. 1. Влияние ДДАВП на нарушения различных видов чувствительности у больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

Обозначения:  $M \pm SEM$  – среднее значение баллов, стандартная ошибка средней; чувствительность: 1 – болевая, 2 – температурная, 3 – поверхностная, 4 – тактильная, 5 – глубокая, 6 – двухмерно-пространственное чувство; \*\* – достоверные различия в целом по методу Фридмана при  $p<0,01$ ; # – различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p<0,05$ .

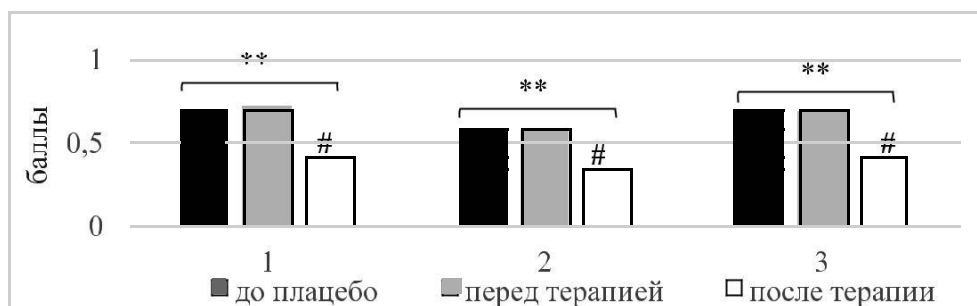


Рис. 2. Влияние ДДАВП на нарушения простой, сложной и всех исследованных видов чувствительности у больных с инсультами (баллы,  $M \pm SEM$ )

Обозначения:  $M \pm SEM$  – среднее значение баллов, стандартная ошибка средней; чувствительность: 1 – простая, 2 – сложная, 3 – все исследованные виды чувствительности; \*\* – достоверные различия в целом по методу Фризмана при  $p < 0,01$ ; # – различия до и после лечения по тесту Вилкоксона при  $p < 0,05$ .

Таким образом, у больных, перенесших инсульт, ДДАВП снижал выраженность нарушений болевой, температурной, тактильной чувствительности, двухмерно-пространственного чувства; восстанавливал глубоко-кую, поверхностную, простую и сложную чувствительность. Катамнестическое исследование, проведенное через 0,5-1 год после окончания курса лечения ДДАВП показало стойкое сохранение полученных результатов. Следует отметить, что лечебный эффект нейропептида проявлялся в коррекции расстройств чувствительности у больных, ранее неоднократно получавших курсы восстановительного лечения, то есть, в условиях практически завершён-ных процессов спонтанного восстановления функций мозга.

Нарушения чувствительности у больных с инсультами были обусловлены локальной ишемией мозга. Ранее нами было показано, что ДДАВП у больных, перенесших инсульт, позитивно влияет на мозговой кровоток в условиях его снижения (Белокосова С.Г. и др., 2012). Особенно важно то, что нормализация кровотока после терапии нейропептидом наблюдалась в том сосудистом бассейне, в котором у больных развилась ишемия. В этой связи, можно предположить, что одним из механизмов восстановления чувствительности у постинсультных больных могла быть модуляция нейропептидом церебрального кровотока.

Известно, что восстановление функций мозга после его локальных повреждений, в том числе и чувствительности, обусловлено активацией сохранных структур и проводящих путей поврежденного полушария в сочетании с вовлечением гомологичных структур противоположного интактного полушария (Або М. et al., 2010). В свою очередь, известны нейропротективные, нейротрофические, антиапоптотические свойства АВП, индукция нейропептидом синтеза нейротрофических факторов, стимуляция им ремоделинга, спраутинга и нейрогенеза

(Безнин Г.В. с соавт. 2016; Zhou A.W. et al., 1997; Zenina T.A. et al., 2007; Chen J. et al., 2010). Учитывая эти данные,

вероятно, восстановление чувствительности у больных с инсультами было связано с этими свойствами нейропептида. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование агонистов рецепторов АВП 2 типа может рассматриваться как перспективное направление в коррекции последствий инсультов.

#### Литература

- Безнин Г.В. Влияние 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина на развитие поведенческих и структурно-функциональных нарушений, вызванных витальным стрессом, у крыс / Г.В. Безнин, С.Г. Белокосова, С.Г. Цикунов // Мат. III Всероссийской научной конференции молодых ученых. «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия». 12-14 сент. СПб, 2016 г. // Мед. акад. журнал. – 2016. – Т 16, № 4. – С. 14–15.
- Белокосова С.Г. Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных / С.Г. Белокосова, И.И. Степанов, С.Г. Цикунов // Вестник РАМН. – 2012. – № 4. – С. 40–44.
- Белокосова С.Г. Активация V2 рецепторов вазопрессина индуцирует восстановление двигательной функции у больных с инсультами, с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза / С.Г. Белокосова, С.Г. Цикунов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2016. – Т14, № 4. – С. 52–60.
- Белокосова С.Г. Влияние селективного агониста V2 рецепторов вазопрессина на мозговой кровоток у больных в отдаленном периоде инсульта / С.Г. Белокосова, С.Г. Цикунов // Мед. акад. журн. – 2012. – Т 12, № 1. – С. 73–79.
- Abela E. Lesions to primary sensory and posterior parietal cortices impair recovery from hand paresis after stroke / E. Abela, J. Missimer, R. Wiest, A. Federspiel, C. Hess, M. Sturzenegger, B. Weder // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 2. – e31275.
- Chen J. Vasopressin protects hippocampal neurons in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis / J. Chen, G. Aguilera // J Neuroendocrinol. – 2010. – Vol. 22, № 10. – P. 1072–1081.

- Tsikunov S.G. Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia / S.G. Tsikunov, S.G. Belokoskova // *Span J Psychol.* – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 178–188.
- Zenina T. A. Neuroprotective effect of dipeptide AVP(4-5)-NH<sub>2</sub> is associated with nerve growth factor and heat shock protein HSP70 / T.A. Zenina, T.A. Gudasheva, Y.S. Bukreyev, S.B. Seredenin // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 144, № 4. – P. 543–545.
- Zhou A.W. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain / A.W. Zhou, W.X. Li, J. Guo, Y.C. Du // *Peptides.* – 1997. – Vol. 18, № 8. – P. 1179–1187.