

АГОНИСТ V_2 РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА 1-ДЕЗАМИНО-8-D-АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН РЕДУЦИРУЕТ СИМПТОМЫ ПАРКИНСОНИЗМА

УДК 615.21

© С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

болезнь Паркинсона; паркинсонизм; вазопрессин.

Резюме

В клинических исследованиях изучали один из центральных эффектов селективного агониста V_2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессинон (ДДАВП), при лечении больных с болезнью Паркинсона (БП) и с паркинсонизмом. После терапии ДДАВП у больных с дрожательно-ригидной и акинетико-ригидной формой заболевания регрессировали основные двигательные расстройства: тремор, ригидность, брадикинезия и гипокинезия. Полученные данные указывают на новые свойства вазопрессина, расширяющие представления о его функциональной роли у человека и возможностях его применения у неврологических больных. ДДАВП может быть использован в качестве монотерапии на начальных стадиях БП и при паркинсонизме различного генеза.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — самое частое нейродегенеративное заболевание, в основе патогенеза которого лежит отложение α -синуклеина с образованием телец Леви и редукция числа дофаминергических нейронов черной субстанции [11]. Кроме БП паркинсонический синдром наблюдается при сосудистых, инфекционных поражениях мозга, после черепно-мозговых травм и т.д. Основными проявлениями этого синдрома является тремор, брадикинезия, пластическая ригидность и нарушение постральной устойчивости [12, 20]. В настоящее время при лечении БП и паркинсонизма различного генеза применяются препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, производные адамантана, холинолитики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО-В) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и их комбинации [11, 17]. Несмотря на то, что препараты леводопы до сих пор остаются наиболее эффективными средствами лечения БП, их применение часто сопровождается развитием побочных эффектов, а в ряде случаев — не эффективно. В этой связи актуален поиск новых лекарственных препаратов для коррекции симптомов паркинсонизма.

Нейроэндокринные и нейропептидные системы участвуют в регуляции многочисленных функций центральной нервной системы (ЦНС). Для активации

процессов репарации при патологии ЦНС, в том числе при БП, применяются вещества пептидной природы: церебролизин, карнозин, кортексин, семакс, актовегин, глицин [1, 7, 9, 10, 13, 15, 16, 22]. Вместе с тем существуют эндогенные стимуляторы компенсаторных перестроек. К таким веществам относится вазопрессин (ВП). ВП проявляет периферические (гормональные) и центральные эффекты. К центральным эффектам ВП относят регуляцию циркадной ритмичности, терморегуляцию, участие в социальных коммуникациях, процессах памяти [39]. В настоящее время в основном изучены центральные эффекты активации V_1 рецепторов ВП. В этой связи антагонисты этих рецепторов предлагаются как эффективные лекарственные препараты для лечения патологии ЦНС [39]. В последнее время появились данные о присутствии в мозге V_2 рецепторов ВП [34, 36, 44]. Центральные эффекты активации V_2 рецепторов ВП изучены мало. По данным литературы аргинин-вазопрессин (АВП) потенцирует локомоторную активность (ЛА) у грызунов [21, 28, 29, 42]. В свою очередь, основными проявлениями БП и паркинсонизма различного генеза являются расстройства двигательной функции. Целью настоящей работы было исследование влияния агониста V_2 рецепторов ВП 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессинон (ДДАВП) на симптомы паркинсонизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе неврологического отделения клиники НИИЭМ СЗО РАМН (Санкт-Петербург). Диагностику болезни Паркинсона и паркинсонизма различной этиологии проводили по критериям МКБ-10, DSM-IV [14, 30]. Выраженность и характер расстройств, эффективность лечения оценивали с помощью унифицированной шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) [2, 31]. Для диагностики депрессивных расстройств использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [19]. Выраженность депрессивных расстройств оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона [33].

Больным вводили интраназально капельно водный раствор ДДАВП фирмы «Ферринг-Лечива» (Чешская республика) по схеме: 5 дней ежедневного одноразового приема с последующими перерывами в 2 дня с общей продолжительностью курса 1,5–2 месяца. Однократная доза составляла 0,1 мкг,

■ Таблица 1. Эффективность терапии ДДАВП при лечении больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма по шкале UPDRS (N = 14, M ± SEM)

№	Симптомы	До плацебо	До терапии	После терапии	Уровень значимости p
1	Интеллектуал. нарушения	0,93 ± 0,13	0,93 ± 0,13	0,71 ± 0,16	0,111, Friedman
2	Психические расстройства	0	0	0	1,00
3	Депрессия	0,50 ± 0,25	0,50 ± 0,25	0,21 ± 0,15*	0,037, Friedman
4	Мотивация/инициативность	1,64 ± 0,23	1,64 ± 0,23	0,71 ± 0,19*	<0,001, Friedman
5	Суммарный балл по разделу I (с 1 по 4)	3,07 ± 1,82	3,07 ± 1,82	1,64 ± 1,50	0,050, ANOVA
6	Речь	1,07 ± 0,20	1,07 ± 0,20	0,36 ± 0,13*	<0,001, Friedman
7	Мимика	1,57 ± 0,20	1,57 ± 0,20	0,79 ± 0,15*	<0,001, Friedman
8	Ригидность (сумма 5 оценок)	4,00 ± 2,22	4,00 ± 2,22	1,29 ± 1,0#	<0,001, ANOVA
9	Постукивание пальцев (справа и слева)	2,07 ± 0,38	2,07 ± 0,38	0,71 ± 0,24*	<0,001, Friedman
10	Сжатие-разжатие кистей (справа и слева)	1,64 ± 0,31	1,64 ± 0,31	0,50 ± 0,23*	<0,001, Friedman
11	Пронация/супинация (справа и слева)	1,79 ± 0,24	1,79 ± 0,24	0,50 ± 0,14*	<0,001, Friedman
12	Движения в стопе (справа и слева)	1,57 ± 0,23	1,57 ± 0,23	0,50 ± 0,17*	<0,001, Friedman
13	Вставание со стула	0,64 ± 0,20	0,64 ± 0,20	0,36 ± 0,13*	<0,037, Friedman
14	Поза	1,21 ± 0,19	1,21 ± 0,19	0,86 ± 0,21*	<0,012, Friedman
15	Походка	1,00 ± 0,15	1,00 ± 0,15	0,64 ± 0,17*	<0,012, Friedman
16	Постуральная устойчивость	0,79 ± 0,19	0,79 ± 0,19	0,43 ± 0,17*	<0,012, Friedman
17	Брадикинезия и гипокинезия (сумма 5 оценок)	6,86 ± 3,04	6,86 ± 3,04	2,93 ± 2,67#	0,001, ANOVA
18	Суммарный балл по разделу III (с 6 по 17)	29,50 ± 12,57	29,50 ± 12,57	11,93 ± 8,96#	<0,001, ANOVA
19	Суммарный балл по шкале (с 1 по 18)	32,50 ± 13,69	32,50 ± 13,69	13,57 ± 9,90#	<0,001, ANOVA
20	Тремор покоя	3,57 ± 0,84	3,57 ± 0,84	1,43 ± 0,45*	<0,001, Friedman
21	Тремор действия	1,79 ± 0,33	1,79 ± 0,33	0,64 ± 0,25*	<0,001, Friedman

N — абсолютное число больных, M ± SEM — средняя и стандартная ошибка средней, p — достоверность различий между выборками в целом по тесту Фридмана, * — различие средних значений баллов до терапии и после терапии по методу Коновера [26] достоверно, p < 0,05, # — различие средних значений суммы баллов до терапии и после терапии по post hoc тестам Sidak, Tukey, Dannett's T3, Games-Howell достоверно, p < 0,05

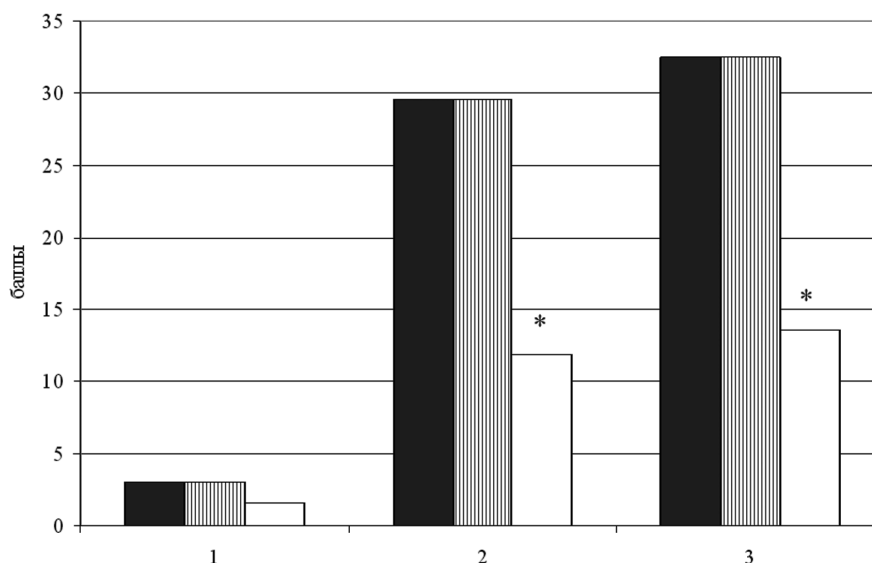
курсовая — 3–4 мкг. Исследование проводилось с использованием двойного слепого контроля. Группой сравнения были те же больные, которые до применения нейропептида получали в течение 7 дней интраназально стерильный физиологический раствор по схеме применявшегося в последующем ДДАВП. Нейропептид вводили в режиме монотерапии. В период лечения ДДАВП больные получали только необходимые жизненно важные препараты: антиагреганты, гипотензивные средства.

Для статистического анализа результатов исследования использовали непараметрический аналог ANOVA для связанных выборок — тест Фридмана (Friedman Test) с использованием точного метода расчета (Exact method) для вычисления уровня значимости [38]. Для попарного сравнения отдельных

выборок использовали метод, предложенный Коновером [26]. Этот метод основывается на сравнении разности средних значений рангов выборок с критическим значением [24]. Для сравнения общей суммы баллов был проведен дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок. Сравнение отдельных выборок проводили с помощью post hoc тестов Tukey HSD, Bonferroni, Sidak, Dunnett T3 и Games-Howell. Для статистического анализа результатов исследования использовали SPSS 11.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 21 больном (4 мужчинах и 17 женщинах) в возрасте от 53 лет до 81 года (средний 67,8 ± 1,8 лет) со средней давностью за-



■ Рисунок 1. Влияние ДДАВП на симптомы паркинсонизма у больных с дрожательно-ригидной формой заболевания по шкале UPDRS ($N = 14$, $M \pm SEM$). 1 — суммарный балл по разделу I шкалы, 2 — суммарный балл по разделу III шкалы, 3 — суммарный балл по шкале UPDRS, темный столбик — до плацебо, заштрихованный столбик — после плацебо, перед терапией, светлый столбик — после терапии; * — достоверные отличия до и после терапии при уровне значимости $p < 0,05$

болевания $3,3 \pm 0,5$ года. БП была диагностирована у 14 больных, синдром паркинсонизма — у 7 (в 6 случаях сосудистого генеза, в 1 — инфекционного). У 14 пациентов выявлена дрожательно-ригидная форма заболевания, у 7 — акинетико-ригидная форма. АВП был эффективен в 73 % случаев.

Всех исследованных больных разделили на 2 группы в зависимости от клинической формы заболевания: первая группа состояла из 14 больных с дрожательно-ригидной формой, вторая — из 7 пациентов с акинетико-ригидной формой паркинсонизма. В группе больных с дрожательно-ригидной формой заболевания достоверно уменьшилась выраженность депрессивных расстройств ($p < 0,05$). Мотивация и инициативность повысились ($p < 0,05$) (табл. 1). Вместе с тем суммарный балл по I разделу шкалы UPDRS «мышление, поведение, настроение» у больных с дрожательно-ригидной формой заболевания достоверно не изменился (ANOVA для независимых выборок, $F(2,39) = 3,23$, $p = 0,05$) (табл. 1, рис. 1). У больных с дрожательно-ригидной формой заболевания реже наблюдался тремор покоя ($p < 0,05$) и тремор действия ($p < 0,05$). Достоверно уменьшилась выраженность ригидности ($p < 0,05$), постуральной неустойчивости ($p < 0,05$), брадикинезии и гипокинезии (ANOVA для независимых выборок, $F(2,39) = 8,45$, $p = 0,001$). У больных этой группы повысилась двигательная активность, что проявилось в выполнении сложных дифференцированных движений: при постукивании пальцев ($p < 0,05$), сжимании/разжимании ($p < 0,05$) и пронации/супинации кистей ($p < 0,05$), сгибании/разгибании стоп ($p < 0,05$), при вставании со стула ($p < 0,05$) (табл. 1). Улучшилась поза и походка больных

($p < 0,05$). У больных этой группы достоверно снизился как суммарный балл по III разделу шкалы UPDRS «двигательные нарушения» (ANOVA для независимых выборок, $F(2,39) = 10,9$, $p < 0,001$), так и общий суммарный балл по шкале UPDRS (ANOVA для независимых выборок, $F(2,39) = 10,6$, $p < 0,001$) (табл. 1, рис. 1). Таким образом, в группе больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма после терапии ДДАВП регрессировали ведущие симптомы, характерные для этой формы заболевания: уменьшилась выраженность тремора покоя и действия, мышечной ригидности, брадикинезии и гипокинезии, постуральной неустойчивости.

В группе больных с акинетико-ригидной формой заболевания после терапии ДДАВП повысилась мотивация к основным видам деятельности ($p < 0,05$) (табл. 2). Выраженность интеллектуальных и депрессивных расстройств в этой группе больных остались без существенных изменений ($p > 0,05$). У больных этой группы суммарный балл по I разделу шкалы UPDRS «мышление, поведение, настроение» достоверно не изменился (ANOVA для независимых выборок, $F(2,18) = 1,25$, $p = 0,31$) (табл. 2, рис. 2). После терапии ДДАВП у больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма уменьшилась тяжесть двигательных расстройств. Мимика больных стала более выразительной ($p < 0,05$). Уменьшилась выраженность мышечной ригидности (ANOVA для независимых выборок, $F(2,18) = 30,25$, $p < 0,001$). Повысилась двигательная активность больных, что проявилось при выполнении сложных движений: постукивании пальцев ($p < 0,05$), сжимании/разжимании ($p < 0,05$) и пронации/супинации кистей ($p < 0,05$), сгибании/разгибании стоп ($p < 0,05$). Больные бы-

■ Таблица 2. Эффективность терапии ДДАВП при лечении больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма по шкале UPDRS (N = 7, M ± SEM)

N	Симптомы	До плацебо	До терапии	После терапии	Уровень значимости р
I раздел шкалы					
1	Интеллектуальные нарушения	1,14±0,26	1,14±0,26	0,86±0,34	0,333
2	Психические расстройства	0	0	0	1,00
3	Депрессия	0,29±0,29	0,29±0,29	0,14±0,14	1,0
4	Мотивация/инициативность	1,43±0,20	1,43±0,20	0,57±0,30*	<0,05
5	Суммарный балл по I разделу	2,86±0,63	2,86±0,63	1,57±0,72	0,310
III раздел шкалы					
6	Речь	0,57±0,30	0,57±0,30	0,14±0,14*	0,111
7	Мимика	1,14±0,26	1,14±0,26	0,14±0,14*	<0,05
8	Ригидность	3,14±0,40	3,14±0,40	0,0±0,0#	< 0,001
9	Постукивание пальцев	1,71±0,42	1,71±0,42	0,0±0,0*	<0,05
10	Сжимание/разжимание кистей	1,43±0,20	1,43±0,20	0,0±0,0*	<0,05
11	Пронация/супинация	1,43±0,20	1,43±0,20	0,29±0,29*	< 0,05
12	Движения в стопе	1,57±0,30	1,57±0,30	0,29±0,29*	<0,05
13	Вставание со стула	1,0±0,22	1,0±0,22	0,29±0,18*	<0,05
14	Поза	1,43±0,20	1,43±0,20	0,57±0,30*	<0,05
15	Походка	1,0±0,22	1,0±0,22	0,29±0,18*	<0,05
16	Постуральная устойчивость	0,57±0,20	0,57±0,20	0,29±0,18	0,333
17	Брадикинезия и гипокинезия	5,71±0,68	5,71±0,68	1,0±0,84#	<0,001
18	Суммарный балл по III разделу	20,71±2,77	20,71±2,77	3,29±1,60#	<0,001
19	Суммарный балл по шкале	23,57±3,26	23,57±3,26	4,86±2,31#	<0,001

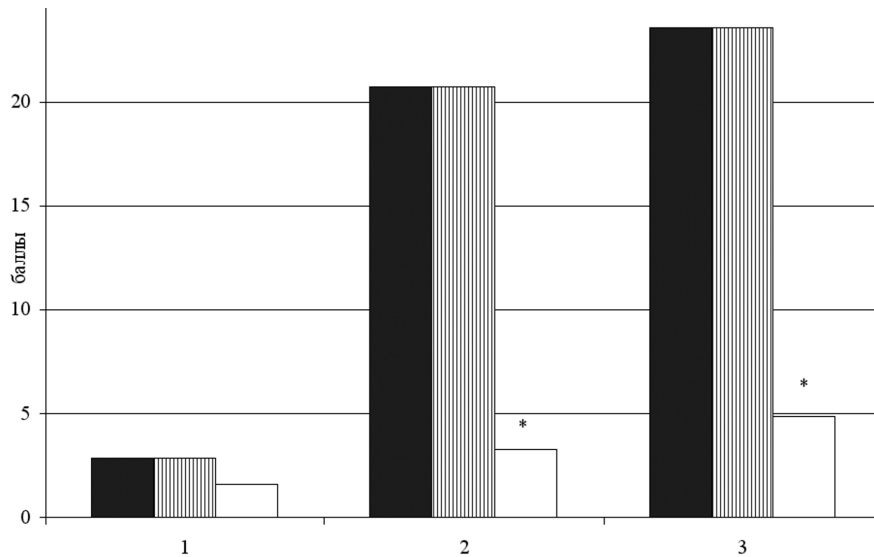
N — абсолютное число больных, M ± SEM — средняя и стандартная ошибка средней, р — достоверность различий между выборками в целом по тесту Фридмана, * — различие средних значений баллов до терапии и после терапии по методу Коновера [26] достоверно, р < 0,05, # — различие средних значений суммы баллов до терапии и после терапии по post-hoc тестам Sidak, Tukey, Dannett's T3, Games-Howell достоверно, р < 0,05

стрее вставали со стула (р < 0,05). Поза и походка больных улучшились (р < 0,05). Отмечалась редукция брадикинезии и гипокинезии (ANOVA для независимых выборок, F(2,18) = 13,6, р < 0,001). В этой группе больных после терапии ДДАВП достоверно снизился суммарный балл по III разделу шкалы UPDRS «двигательные нарушения» (ANOVA для независимых выборок, F(2,18) = 17,0, р < 0,001) и общий суммарный балл по шкале UPDRS (ANOVA для независимых выборок, F(2,18) = 13,2, р < 0,001) (табл. 2, рис. 2). Таким образом, у больных акинетико-ригидной формой паркинсонизма после терапии ДДАВП уменьшилась тяжесть основных симптомов, характерных для этой формы заболевания: мышечной ригидности, брадикинезии и гипокинезии. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что ДДАВП был эффективен при лечении различных форм паркинсонизма (дрожательной и ригидной). Наблюдалось уменьшение выраженности ригидности, брадикинезии и гипокинезии у больных, как с акинетико-ригидной, так и дрожательно-ригидной формой заболевания. В группе больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма после терапии нейропептидом редуцировались проявления, характерные только для этой формы заболевания: реже наблюдался тремор покоя и действия.

Кроме уменьшения двигательных нарушений отмечалась редукция сопутствующих эмоциональных расстройств. У 4 больных с дрожательно-ригидной

формой паркинсонизма диагностированы депрессивные расстройства (табл. 1). После терапии ДДАВП эти больные отмечали улучшение настроения, нормализацию сна, появление интереса к повседневной деятельности и оптимизма в отношении перспектив на будущее. До терапии нейропептидом выраженность депрессивных расстройств по шкале депрессии Гамильтона у 4 больных с дрожательно-ригидной формой заболевания составляла в среднем 15,3 ± 3,3 балла, после терапии — 9,6 ± 2,3 балла. Депрессивное состояние наблюдалось у 1 пациента с акинетико-ригидной формой паркинсонизма. После курсового введения ДДАВП выраженность депрессивных расстройств у него уменьшилась (табл. 2). Выявлена лишь тенденция коррекции ДДАВП у больных обеих групп нарушений мышления и поведения. Полученный результат был, вероятно, обусловлен недостаточным количеством наблюдений. Побочных эффектов терапии и плацебо-эффекта не было. Больные в течение всего периода лечения нейропептидом не нуждались в применении других препаратов для коррекции симптомов паркинсонизма.

У 5 больных катамнестическое наблюдение показало сохранение лечебного эффекта в течение 0,5–1 года, хотя в последующем у них наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания. Повторное применение нейропептида вызывало эффекты, аналогичные тем, которые были получены после первого курсового лечения ДДАВП.



■ Рисунок 2. Влияние ДДАВП на симптомы паркинсонизма у больных с акинетико-ригидной формой заболевания по шкале UPDRS ($N = 7, M \pm SEM$). 1 — суммарный балл по разделу I шкалы, 2 — суммарный балл по разделу III шкалы, 3 — суммарный балл по шкале UPDRS; темный столбик — до плацебо, заштрихованный столбик — после терапии; * — достоверные отличия до и после терапии при уровне значимости $p < 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании выявлено, что ДДАВП был одинаково эффективен в коррекции дрожательно-ригидной и акинетико-ригидной форм паркинсонизма. Лечебный эффект нейропептида характеризовался уменьшением выраженности как основных нарушений, характерных для каждой формы заболевания (тремора, ригидности, брадикинезии и гипокинезии при дрожательно-ригидной форме паркинсонизма; ригидности, брадикинезии и гипокинезии при акинетико-ригидной форме заболевания), так и сопутствующих эмоциональных и мотивационных расстройств. Полученные результаты свидетельствуют о том, что влияние ДДАВП было направлено на ведущее патогенетическое звено, вызывающее формирование паркинсонизма независимо от преобладающих клинических проявлений.

Известно, что при паркинсонизме снижен уровень дофамина (ДА) в подкорковых образованиях мозга [11]. По данным литературы, ВП влияет на обмен ДА в ЦНС. У крыс с эндогенным дефицитом ВП и геридитарным несахарным диабетом снижен обмен ДА в стриатуме [37]. Центральное введение антител к ВП вызывает редукцию уровня ДА в стриатуме [45]. Введение АВП в n. caudatus индуцирует повышение уровней экстраклеточного ДА [43]. По данным ряда авторов, ВП повышает синтез ДА во фронтальной коре [27]. Известно, что ДА влияет на ЛА животных [40]. В свою очередь агонист V_2 рецепторов ВП, ДДАВП, при центральном и периферическом введении стимулирует ЛА у крыс [28, 29]. Таким образом, установлено, что ВП и, в частности, агонист V_2 рецепторов ВП, ДДАВП, влияет на транс-

миссию ДА в мозге и потенцирует ЛА. Влияние ДДАВП на уровень ДА в мозге может осуществляться разными способами. Считают, что нейропептид 1) модулирует высвобождение ДА из гранул дофаминергических нейронов и повышает содержание ДА в синапсе; 2) влияет на нигростриарные дофаминергические терминалы и регулирует дофаминергическую нейротрансмиссию; 3) воздействует на нейрональные проекции к дофаминергическим нейронам, повышая дофаминергическую активность [35, 43]. Полагают, что повышение ЛА, индуцированное ВП, опосредуется дофаминергическими D_1 , но, возможно, и D_2 -рецепторами [28, 29].

Известно, что основной причиной развития симптомов паркинсонизма является дисбаланс активности двух нейрональных путей, связывающих стриатум и бледный шар [12]. Формирование ригидности и брадикинезии объясняют повышением активности непрямого пути и снижением активности прямого пути в сочетании со снижением дофаминергической трансмиссии через систему пресинаптических D_2 -рецепторов и постсинаптических D_1 -рецепторов, повышением активности холинергических, глутаматергических, а иногда и серотонинергических путей [20]. Тремор является результатом повышения активности прямого пути и снижения активности непрямого пути, усиления активности дофаминергической системы и/или снижения активности ГАМК-ергической системы, а иногда и холинергической системы [12, 20]. Результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют о том, что редукция паркинсонического синдрома у больных, получивших лечение ДДАВП, была обусловлена активацией дофаминергической передачи. Одинаковую эффективность ДДАВП в коррекции как ри-

гидности и брадикинезии, так и тремора можно объяснить модуляторными свойствами нейропептида. У больных с акинетико-ригидным синдромом введение ДДАВП, вероятно, приводило к снижению активности непрямого пути и повышению активности прямого пути в сочетании с повышением трансмиссии ДА через систему D₂ и D₁-рецепторов. Редукция тремора после терапии ДДАВП была, вероятно, результатом снижения исходно повышенной активности дофаминергической системы.

Известно, что нарушения когнитивных функций, мотивации, речи и мимики у больных с паркинсонизмом обусловлены дегенерацией дофаминовых нейронов мезокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем [23]. Редукция после терапии ДДАВП нарушений эмоциональной, мотивационной сферы и речи, вероятно, была обусловлена не только модуляцией нейропептидом дофаминергической активности, но и его общим активирующим влиянием на ЦНС (повышением arousal) [32]. Известно, что ВП проявляет нейротрофические свойства [25, 46]. В клинических исследованиях показано, что ДДАВП эффективен в лечении афазий, центральных двигательных расстройств, депрессий и нарушений церебрального кровотока у больных, перенесших инсульт [3–6, 8, 18, 41]. Учитывая данные литературы и результаты настоящего исследования, регресс симптомов паркинсонизма при применении ДДАВП, вероятно, был обусловлен рядом механизмов: повышением дофаминергической передачи, возможно, его нейротрофическим действием, активацией ремоделинга, sprouting, повышением arousal, позитивным влиянием на церебральный кровоток. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что ДДАВП может быть использован в качестве монотерапии на начальных стадиях БП и при паркинсонизме различного генеза. Для этого периода характерна высокая активность естественных защитных механизмов, минимальная выраженность каскада патохимических нарушений и сохранность значительной части дофаминергических нейронов [11]. В последующем целесообразно сочетание применения нейропептида и противопаркинсонических препаратов. Такой подход позволит снизить дозировку последних и отдалит развитие побочных эффектов.

Благодарим д.м.н. Степанова И.И. за помощь в статистической обработке данных настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Незавибатьков Н.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренкортикотропина 4–10 — Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 1997. — Т. 47. — С. 419–425.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. М.: Самарский дом печати. — 2004. — 434 с.

3. Белокоскова С.Г., Степанов И.И., Цикунов С.Г. Агонист V₂-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных // Вестник РАМН. — 2012. — № 4. — С. 40–44.
4. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Влияние селективного агониста V₂ рецепторов вазопрессина на мозговой кровоток у больных в отдаленном периоде инсульта // Мед. акад. журн. — 2012. — Т. 12, № 1. — С. 73–79.
5. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Сравнительное исследование влияния аргинин-вазопрессина и пираретама на церебральную гемодинамику у больных, перенесших инсульт // Регионар. кровообращ. и микроциркуляция. — 2005. — № 4. — С. 20–26.
6. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г., Клементьев Б.И. Нейропептидная индукция компенсаторных процессов при афазиях // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 28–32.
7. Беляева Н.А., Потапова А.А. Комплексное лечение острого периода ишемического инсульта с применением нейропептидов // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. — СПб.: Наука. — 2007. — 200 с.
8. Вартамян Г.А., Клементьев Б.И., Неуймина М.В., Новикова Т.А. Нейрогуморальная индукция структурной и функциональной компенсаторной реорганизации поврежденного мозга // Вестник РАМН. — 1994. — № 1. — С. 25–27.
9. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Белоусов Ю.Б. и др. Клинические и фармакоэкономические особенности применения церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 10. — С. 26–32.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Комиссарова И.А. и др. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — Т. 99, № 2. — С. 12–20.
11. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика). М.: Медицина. — 2002. — 336 с.
12. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош. — 2006. — С. 16–20.
13. Луханина Е.П., Карабань И.Н., Буренок Ю.А. с соавт. Электроэнцефалографические показатели деятельности мозга при лечении церебролизином болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — Т. 104, № 7. — С. 54–60.
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Т. 1, ч. 1. ВОЗ: Женева, 1995.
15. Скороходов А.П. Опыт применения кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсульта // Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука. — 2006. — С. 69–81.
16. Старчина Ю.А. Применение актовегина в неврологии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2009. — Т. 1. — С. 63–66.
17. Федорова Н.В., Смоленцева И.Г., Левин О.С. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона // Неврол. журнал. — 2002. — № 1. — С. 41–45.
18. Цикунов С.Г., Белокоскова С.Г. Роль вазопрессина в регуляции функций ЦНС // Мед. акад. журн. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 218–228.
19. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Госпитальная шкала тревоги и депрессии/Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М.: Антидор. — 2002. — С. 66–97.
20. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В.Н. Штока и др. М.: МЕДпресс-информ. — 2002. — С. 94–122.

21. *Barriere G., Bertrand S., Cazalets J.R.* Peptidergic neuro-modulation of the lumbar locomotor network in the neonatal rat spinal cord // *Peptides*. — 2005. — Vol. 26, N 2. — P. 277–286.
22. *Boldyrev A., Fedorova T., Stepanova M., et al.* Carnosine [corrected] increases efficiency of DOPA therapy of Parkinson's disease: a pilot study // *Rejuvenation Res.* — 2008. — Vol. 11, N 4. — P. 821–827.
23. *Borek L.L., Amick M.M., Friedman J.H.* Non-motor aspects of Parkinson's disease // *CNS Spectr.* — 2006. — Vol. 11, N 7. — P. 541–554.
24. *Bortz J., Lienert G., Boehnke K.* Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Berlin: Springer, 2000.
25. *Chen Q., Patel R., Sales A. et al.* Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity // *Neurosci.* — 2000. — Vol. 101. — P. 19–26.
26. *Conover W.J.* Practical nonparametric statistics. New York: J. Wiley, 1980.
27. *Delanoy R.L., Kramarcy N.R., Dunn A.J.* ACTH1-24 and lysine vasopressin selectively activate dopamine synthesis in frontal cortex // *Brain Res.* — 1982. — Vol. 231. — P. 117–129.
28. *Di Michele S., Ericson M., Sillen U. et al.* The role of catecholamines in desmopressin induced locomotor stimulation // *J. Neural Transm.* — 1998. — Vol. 105, N 10–12. — P. 1103–1115.
29. *Di Michele S., Sillen U., Engel J.A. et al.* Desmopressin and vasopressin increase locomotor activity in the rat via a central mechanism: implications for nocturnal enuresis // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 156, N 3. — P. 1164–1168.
30. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth ed. DRAFT Criteria: 3/1/93. DSM-IV. 1993. Copyright, American Psychiatric Association.
31. *Fahn S., Elton R.* Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. Macmillan Health-care Information/Ed. by S. Fahn et al. — 1987. — Vol. 5. — P. 153–163.
32. *Fehm-Wolfsdorf G., Bachholz G., Born J. et al.* Vasopressin but not oxytocin enhances cortical arousal: an integrative hypothesis on behavioral effects of neurohypophyseal hormones // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1988. — Vol. 94, N 4. — P. 496–500.
33. *Hamilton M.* A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1960. — Vol. 23. — P. 56–62.
34. *Hirasawa A., Nakayama Y., Ishiharada N. et al.* Evidence for the existence of vasopressin V₂ receptor mRNA in rat hippocampus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 205, N 3. — P. 1702–1706.
35. *Ishizawa H., Tabakoff B., Mefford I.N., Hoffman P.L.* Reduction of arginine vasopressin binding sites in mouse lateral septum by treatment with 6-hydroxydopamine // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 507, N 2. — P. 189–194.
36. *Kato Y., Igarashi N., Hirasawa A. et al.* Distribution and developmental changes in vasopressin V₂ receptor mRNA in rat brain // *Differentiation*. — 1995. — Vol. 59, N 3. — P. 163–169.
37. *Kovács G.L., Szabó G., Szontágh L. et al.* Hereditary diabetes insipidus in rats. Altered cerebral indolamine and catecholamine metabolism // *Neuroendocrinology*. — 1980. — Vol. 31, N 3. — P. 189–193.
38. *Leech N.L., Barrett K.C., Morgan G.A.* SPSS for intermediate statistics: use and interpretation. 3rd ed. NY: Psychol. Press, 2008.
39. *Ring R.H.* The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // *Curr. Pharm. Des.* — 2005. — Vol. 11, N 2. — P. 205–225.
40. *Salamone J.D.* Complex motor and sensorimotor function of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processed // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1992. — Vol. 107. — P. 160.
41. *Tsikunov S.G., Belokoskova S.G.* Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia // *Span. J. Psychol.* — 2007. — Vol. 10, N 1. — P. 178–188.
42. *Tsunematsu T., Fu L.Y., Yamanaka A. et al.* Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons: implications for water homeostasis // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28, N 1. — P. 228–238.
43. *Van Heuven-Nolsen D., Versteeg D.H.G.* Interaction of vasopressin with the nigro-striatal dopamine system: site and mechanism of action // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 337. — P. 269–276.
44. *Vargas K.J., Sarmiento J.M., Ehrenfeld P. et al.* Postnatal expression of V₂ vasopressin receptor splice variants in the rat cerebellum // *Differentiation*. — 2009. — Vol. 77, N 4. — P. 377–385.
45. *Versteeg D.H.G., Tanaka M., De Kloet E.R. et al.* Prolyl-leucyl-glycinamide (PLG): regional effects on α -MPT-induced catecholamine disappearance in rat brain // *Brain Res.* — 1978. — Vol. 143. — P. 561–566.
46. *Wu P., Lanca A., Liu J. et al.* Peripheral injection of arginine-8-vasopressin increases Fos in specific brain areas // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 81. — P. 263–269.

AGONIST OF V₂ VASOPRESSIN RECEPTOR, 1-DEZAMINO-8-D-ARGININE-VASOPRESSIN, REDUCES PARKINSON'S DISEASE SYMPTOMS

Belokoskova S. G., Tsikunov S. G.

◆ **Summary:** In clinical trials have studied one of the central effects of a selective agonist of V₂ vasopressin receptors, 1-dezamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP), in patients with Parkinson's disease (PD) and parkinsonism. In patients with a tremor-rigid shape and akinetic-rigid form of the disease regressed major movement disorders: tremor, rigidity, bradykinesia and hypokinesia. These findings point to the new properties vasopressin, enhance understanding of its functional role in humans and its potential use in neurological patients. DDAVP may be used as monotherapy in the early stages of PD and parkinsonism of various origins.

◆ **Key words:** Parkinson's disease; parkinsonism; vasopressin.

◆ Информация об авторах

Белокоскова Светлана Георгиевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии эмоций физиологического отдела им. И. П. Павлова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: sgb@nm.ru.

Belokoskova Svetlana Georgiyevna — PhD (Physiology), Senior Researcher, Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Pavlov Physiology Dept. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: sgb@nm.ru.

Цикунов Сергей Георгиевич — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций физиологического отдела им. И. П. Павлова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: secikunov@yandex.ru.

Tsikunov Sergey Georgiyevich — Dr. Med. Sci. (Physiology), Professor, Head, Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Pavlov Physiology Dept. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: secikunov@yandex.ru.