

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЦНС

Ю. И. Сысоев¹, П. Е. Мусиенко^{2, 3, 4}, С. В. Оковитый¹

Нарушение двигательной активности при заболеваниях и травмах нервной системы приводят к тяжелым расстройствам, резко снижающим уровень жизни пациентов и имеющим высокую социальную значимость. Страдает важнейшее средство взаимодействия человека со средой, его социальная активность и трудовая деятельность. Это обуславливает важность разработки лекарственных средств, эффективных при поражениях нервной системы, сопровождающихся нарушениями локомоторной и постуральной функции. Большой интерес для теоретической и практической медицины представляют исследования препаратов, оказывающих влияние на различные центры головного мозга, нисходящие супраспинальные системы, спинальные сети и другие структуры, управляющие позой и локомоцией. Приведены сведения об основных мероприятиях восстановительной фармакотерапии после перенесенных повреждений ЦНС.

Ключевые слова: восстановление двигательных функций; повреждения ЦНС; адренотропные средства; холинотропные средства.

Интегративный контроль позы и локомоции — одна из важнейших функций двигательных центров. Данные центры должны обеспечивать необходимую степень возбуждения и торможения мотонейронов, и, как следствие, координированное сокращение скелетных мышц, необходимое для успешного выполнения возникающих моторных задач.

Структуры, обеспечивающие регуляцию позы и движения (двигательные центры), распределены по всей центральной нервной системе — от коры больших полушарий до спинного мозга [8].

Подкорковые и корковые мотивационные зоны, ассоциативная и сенсорная области коры, премоторная и дополнительная двигательная области, стволовые двигательные центры, а также спинальные сети находятся в иерархическом порядке, который является результатом эволюционной адаптации двигательной системы к выполнению все более сложных задач [1, 2]. В то же время центры регуляции двигательной активности не только составляют элементы иерархической системы, но одновременно действуют в кооперации друг с другом.

Нарушение двигательной активности при заболеваниях и травмах нервной системы приводят к тяжелым расстройствам, резко снижающим уровень жизни па-

циентов и имеющим высокую социальную значимость.

При спинальном повреждении комбинация электрической стимуляции спинного мозга, фармакологической стимуляции нейрорецепторов и тренировки специфических двигательных задач активизирует и направляет нейропластические процессы в спинном мозге. Структурная и функциональная перестройка нейронных центров ствола мозга и их спинальных проекций вносит вклад в компенсацию передачи информации в обход повреждения с постепенным восстановлением постуральной, локомоторной функции и их произвольного контроля [4].

Большой интерес для теоретической и практической медицины представляют исследования препаратов, оказывающих влияние на различные центры головного мозга, нисходящие супраспинальные системы, спинальные сети и другие структуры, управляющие позой и локомоцией. Несмотря на то, что группа нейромодулирующих средств весьма разнообразна, именно препараты с адрено- и холинотропным действием являются одними из наиболее эффективных в лечении повреждений ЦНС [9, 11, 28, 43].

Средства с адренотропным действием

Норадренергическая система является важнейшим элементом в работе и взаимодействии двигательных центров [11], хорошо изученным у различных животных. Так, нейроны в пределах спинного мозга в значительной степени иннервируются норадренергическими волокнами, берущими начало от голубого пятна (*locus coeruleus*), прилежащих к нему *subcerulear nucleus*, а также ядра Колликера-Фузе (*Kölliker-Fuse nucleus*), т.е. структурами, обеспечивающими основ-

¹ Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Россия, 197376, Санкт-Петербург ул. проф. Попова, 14.

² Институт трансляционной биомедицины, Россия, Санкт-Петербург.

³ СПбГУ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Россия, Санкт-Петербург.

⁴ Клиника детской хирургии и ортопедии, НИИФ МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург.

ную долю катехоламинергической иннервации поясничной части спинного мозга [25]. Как электрическая стимуляция спинного мозга, так и местное введение незначительного количества норадреналина существенно модулируют спинальные рефлексy [4, 43]. Кроме того, двигательные ритмы и стереотипные жевательные движения у экспериментальных животных можно вызвать введением катехоламинов.

Семейство адренорецепторов (АР) представлено 9 различными видами: тремя β (β_1 , β_2 , β_3) и шестью α (α_{1a} , b, d и α_{2a} , b, c). Большинство данных видов АР представлены в головном [59] и спинном мозге [55, 56]. Основное значение для управления позой и локомоцией имеют альфа-АР [11, 59].

Альфа-1_A АР обнаружены в значительном количестве у мышей в следующих отделах головного мозга: в области варолиева моста заднего мозга, в клетках Пуркинье мозжечка, в гиппокампе, гипоталамусе и обонятельной луковице [47]. Их много у крыс также в заднем мозге (варолиев мост), в двойном ядре (n. ambiguus) ретикулярной формации, некоторых ядрах гипоталамуса, обонятельной луковице [13]. У людей данный тип АР имеется в гиппокампе [64], мозжечке и коре больших полушарий [51].

Альфа-1_B АР присутствуют в области варолиева моста и грушевидной доли коры у мышей [47], у крыс — в различных ядрах таламуса и шишковидной железе [13].

Альфа-1_D АР обнаружены в большом количестве в головном мозге мышей в обонятельной луковице, коре больших полушарий, гиппокампе, дорсальных и вентральных латеральных колленчатых телах таламуса [3]. Также эти рецепторы есть в обонятельной луковице и практически всех участках коры у крыс [13].

Подтипы альфа-2 АР распределены в головном мозге различных млекопитающих сходным образом. Например, сравнение крыс и обезьян не обнаружило межвидовых различий в региональном распределении рецепторов альфа-2 подтипа. Значительные количества мРНК этого подтипа, наиболее широко экспрессируемого в мозге среди альфа-2 АР, обнаружены в синем пятне и других ядрах ствола мозга, содержащих тела норадренергических нейронов, а также в коре, перегородке, гипоталамусе, гиппокампе и миндалине [3].

А-подтип альфа-2 АР раньше других начинает экспрессироваться в онтогенезе. У мышей его мРНК впервые выявляется в нервной ткани на 10 день эмбриогенеза одновременно с катехоламинами. Такое раннее появление альфа-2_A АР в мозге послужило основанием для предположения об их участии в процессах миграции, дифференцировки и созревания нейронов. У крыс присутствие мРНК альфа-2_A АР регистрируется на 14 день эмбриогенеза в ряде областей, прилежащих к зародышевым зонам переднего и заднего мозга, а также в центральных норадренергических нейронах. В последующие сроки пренатального онтогенеза отмечается рост экспрессии мРНК рецепторов,

коррелирующей с увеличением количества рецепторных белков. В постнатальном онтогенезе в переднем мозге отмечается дальнейшее увеличение числа рецепторов, которое повышается примерно в 4 раза, достигая уровня взрослых животных к 28 дню жизни крыс. В заднем мозге, напротив, после рождения отмечается резкое снижение плотности альфа-2_A АР [3].

Матричная РНК другого подтипа альфа-2_A АР — альфа 2_C — в наибольших количествах обнаруживается в базальных ганглиях, зрительных буграх, гиппокампе и коре, впервые выявлена в онтогенезе мышей в обонятельной пластинке и зачатке мозжечка на 15 день эмбриогенеза [3].

Транскрипт гена альфа 2_B-подтипа АР в ряде работ был найден только в промежуточном мозге в таламусе. Другим авторам удалось выявить экспрессию мРНК альфа-2_B АР в мозге крысы также в стриатуме, перегородке, таламусе, клетках Пуркинье мозжечка. В большинстве областей, проявляющих экспрессию мРНК альфа-2_B АР, она начинается во время позднего эмбриогенеза, за исключением таламуса, где экспрессия начинается в конце первой недели жизни [3].

Количественное сравнение распределения подтипов альфа-2 АР показывает значительное преобладание альфа-2_A подтипа. Например, в стриатуме 72 % альфа-2_A и 28 % альфа-2_C АР, а в коре мозга — 90 % рецепторов альфа-2_A и 10 % альфа-2_C подтипа. Преимущественные места субклеточной локализации также неодинаковы у этих подтипов. Иммунофлуоресцентным методом установлено, что основным местом локализации альфа-2_A подтипа являются отростки нейронов. В-подтип АР равномерно распределен в плазматической мембране, а наибольшая концентрация С-подтип-специфической метки выявляется внутри клетки в околядерном пространстве [3].

В пределах спинного мозга альфа-1 и альфа-2 АР также имеют различную локализацию. Альфа-1 АР обнаружены в большом количестве в области мотонейронов в вентральных рогах, в то время как альфа-2 АР найдены, преимущественно, в дорсальных рогах, желатинозной субстанции, а также в промежуточной зоне, расположенной рядом с центральным каналом [55, 56]. Альфа-1_A АР составляют приблизительно 70 % от альфа рецепторов первого типа, найденных в дорсальных и вентральных рогах [66].

Значительное число спинальных нейронов грудного и поясничного отдела, участвующих в локомоции, иннервируются (или находятся в непосредственной близости от них) норадренергическими волокнами (n. nervosum) и имеют альфа-2_B АР. В меньшей степени на данных нейронах обнаруживаются альфа-1_A АР [45].

Присутствие альфа-1 АР в мотонейрональной зоне задних конечностей может быть индикатором их важности в изменении возбудимости мотонейронов. Установлено, что постсинаптические спинальные альфа-1 АР становятся сверхчувствительными после деаффе-

рентации [56]. Альфа-2 АР, располагающиеся преимущественно в дорсальных рогах, участвуют в снижении выраженности кожных рефлексов, необходимых для точности локомоторных движений [4, 11].

Воздействие на указанные АР может вызывать специфические изменения в кинематике, кинетике и электромиографической (ЭМГ) активности при локомоции, вызванной эпидуральной стимуляцией спинного мозга (ЭС), независимо от индивидуальных характеристик походки, присущих каждому животному [4].

Фармакологические исследования показали, что и альфа-1, и альфа-2 АР вовлечены в инициацию и/или модуляцию локомоторной активности задних конечностей у кошек [9, 11] и грызунов [35].

Норадреналин в спинном мозге выполняет 2 важные функции: увеличивает возбудимость спинальных мотонейронов посредством усиления кальций-опосредованных внутренних токов (Ca PICs – calcium-mediated persistent inward currents), что является решающим фактором для их устойчивой активности, и ингибирует сенсорную афферентную передачу к мотонейронам. Разрыв спинного мозга влечет за собой дефицит норадренергических влияний и, соответственно, приводит к прекращению кальциевых токов в нейронах и образованию переизбытка возбуждающих постсинаптических потенциалов (EPSPs). Однако со временем происходит восстановление Ca PICs, что на фоне переизбытка EPSPs может легко вызывать мышечный спазм [53].

Как было выявлено на модели травмы спинного мозга у крыс, а позже верифицировано у людей с аналогичными повреждениями, спазм скелетной мускулатуры реализуется, в большей мере, за счет 2 факторов: повышенной возбудимости мотонейронов, которая парадоксально развивается в течение месяцев после разрыва спинного мозга, а также из-за дефицита ингибирующего контроля над сенсорной афферентной передачей, ведущего к избыточной стимуляции мотонейронов [6, 46]. Обнаружено, что АР регулируют возбудимость мотонейронов и сенсорную синаптическую передачу, таким образом отвечая и за возникновение спастичности у людей со спинномозговыми травмами [22].

Агонисты α_1 -адренорецепторов

У крыс альфа-1 агонисты показали ограниченную способность облегчать локомоцию. Так, альфа-1 адреномиметик метоксамин (2 – 2,5 мг/кг), полный агонист альфа-1_A и альфа-1_D рецепторов с 20-кратно превышающим сродством к рецепторам D-типа [41], вызывал умеренные переменные изменения в шаблонах (паттернах) шагания спинализированных крыс. Активация альфа-1 АР приводила к сокращению продолжительности волочения лапы, что связано с увеличением ЭМГ-активности в дистальных мышцах-сгибателях [43].

Направленная активация альфа-1_A АР агонистами облегчала кальциевые токи и способствовала возник-

новению спастичности, что наблюдалось в экспериментах на животных и изолированных мышцах [53].

Селективно воздействовать на альфа-1_D АР достаточно сложно ввиду отсутствия избирательно действующих лигандов. Однако у мышей, лишенных гена альфа-1_D рецептора, не наблюдалось увеличения локомоторной активности после введения амфетамина, в отличие от интактных мышей. Следовательно, данные рецепторы участвуют в регуляции двигательного поведения, а значит, и препараты, имеющие аффинитет к D-рецепторам будут затрагивать эту регуляцию [59].

В экспериментах на спинализированных кошках метоксамин увеличивал у большинства животных способность удерживать собственную массу тела, удлинял цикл шагания, а также усиливал двигательную активность хвоста [11].

У крыс альфа-1 антагонист празозин (3 мг/кг), являющийся также слабым антагонистом альфа-2_B и альфа-2_C АР [37], изменял ходьбу незначительно [43].

Агонисты α_2 -адренорецепторов

У различных животных альфа-2 агонисты при повреждениях ЦНС оказывают разное влияние на локомоторную активность.

Эффективность альфа-2 адреномиметика клонидина неоднократно продемонстрирована на спинализированных кошках. Его введение вызывало появление хорошо организованного, более длительного цикла шагания [11]. Однако в некоторых случаях он не оказывал эффекта при неполной перерезке спинного мозга [9] или у интактных животных [19].

Другие альфа-2 агонисты, такие как тизанидин и оксиметазолин, в экспериментах на кошках с перерезанным спинным мозгом после предварительной электростимуляции *n. peroneus superficialis* модулировали локомоторный паттерн в клонидино-подобной манере с некоторыми отличиями (таблица) [11].

В отличие от кошек, у спинализированных крыс применение клонидина (0,4 – 0,5 мг/кг) приводило к нарушению ходьбы, инициированной электрической стимуляцией, снижало продолжительность и амплитуду пачек ЭМГ в мышцах-сгибателях, вызывало паттерны шагания, характеризующиеся прыжками или полный паралич [43].

У людей с тяжелыми травмами спинного мозга этот препарат в низких дозах также приводил к значительному ухудшению локомоторной активности [15]. Возможно, данный эффект связан с подавлением тонуса мышц, который важен для поддержания позы во время локомоции [53].

В свете таких спорных и ограниченных данных об эффектах клонидина, важно более глубокое понимание механизмов действия данного препарата, а также знание типов и свойств рецепторов, вовлеченных в эти механизмы [11]. Также необходимо изучение различных альфа-2 агонистов, т.к. каждый из них индивидуален по своим физико-химическим свойствам [57]. Сравнительный анализ свойств альфа-2 агонистов по-

зволит выявить средство, которое будет обладать наибольшим терапевтическим потенциалом, при минимуме нежелательных лекарственных реакций.

Локомоторные паттерны, индуцированные агонистами альфа-2 АР (клонидин, тизанидин и оксиметазолин), отличаются от таковых, вызванных агонистами альфа-1 АР [11]:

1. Альфа-2 агонисты обладают способностью вызывать локомоцию у кошек в течение нескольких минут в течение первой недели после спинализации, в то время как альфа-1 агонисты не так эффективны (так, в случае метоксамина потребовалось более 3 ч, чтобы его действие стало заметным).

2. Альфа-2 агонисты одинаково модулируют хорошо установленный локомоторный паттерн у спинализированных кошек спустя длительное время после спинализации, значительно увеличивая угловые отклонения, длительность шагательного цикла и, особенно, продолжительность локомоторной активности. Альфа-1 агонисты не вызывают таких эффектов.

3. Альфа-2 агонисты снижают кожную возбудимость, в противоположность её увеличению метоксамином.

4. Альфа-1 агонисты увеличивают способность держать вес нижними конечностями, в то время как альфа-2 агонисты никак не влияли или же снижали такую способность.

5. Альфа-2 агонисты увеличивают волочение лапы в начале колебания, в отличие от метоксамина.

6. Имеется некоторая степень различия среди альфа-2 агонистов во влиянии на способности удерживать вес тела и модуляции кожных рефлексов.

Антагонисты α_2 -адренорецепторов

Альфа-2 антагонист йохимбин (0,4 – 0,5 мг/кг) улучшал локомоцию у крыс, модулируя различные параметры противоположно клонидину. Блокада альфа-2 рецепторов приводила к уменьшению волочения лапы и существенному улучшению стабильности траекторий движения конечностей, а также межконечностной координации. По сравнению с локомоцией, вызванной эпидуральной электростимуляцией, амплитуда и продолжительность пачек ЭМГ дистальных мышц разгибателей увеличивались. Детальный анализ показал, что альфа-2 антагонисты принципиально улучшают повторяемость шагательных движений и некоторые параметры, характеризующие разгибание задних конечностей [43].

Смешанные агонисты

Норэпинефрин влияет на локомоцию подобно альфа-1 и альфа-2-агонистам. С одной стороны, у спинализированных кошек он инициирует локомоцию на ранней стадии и пролонгирует цикл шагания (альфа-2 эффекты), сохраняя при этом возбудимость кожных рефлексов (альфа-1 эффект). Одновременно он увеличивает активность сгибателей задних конечностей (альфа-2 эффект), дополнительно повышая активность разгибателей задних конечностей (альфа-1 эффект) [11].

Специфические эффекты адренотропных средств могут быть по-разному использованы для направленного терапевтического воздействия при повреждениях ЦНС. Например, у пациентов с неврологическими нарушениями при использовании клонидина можно наблюдать уменьшение спастичности, хотя этот же самый эффект может быть недостатком, за счет снижения тонуса мышц и способности держать позу. В этом

Влияние адренотропных средств на локомоцию [11]

Соединение	Доза (ммоль/животное интратекально)	Интервал исследований после спинализации, дни	Влияние на локомоцию
Клонидин (α_2 -агонист)	0,9 – 3,8	11 – 277	↓ Поддержки веса и прогибания в коленном суставе (9/12). ↑↑ Длительности шага (12/12). ↑↑ Длины шага (12/12). ↑↑ Волочения лапы (12/12)
Оксиметазолин (α_2 -агонист)	0,3 – 3,4	10 – 132	↓ Поддержки веса. ↑↑ Длительности шага (7/7). ↑ Волочения лапы (6/7)
Тизанидин (α_2 -агонист)	1,0 – 4,7	105 – 240	↓ Поддержки веса. ↑↑ Длины шага (7/7). ↑↑ Длительности цикла шагания (7/7). ↑↑ Волочения лапы (7/7)
Метоксамин (α_1 -агонист)	4,0	11 – 200	↑ Поддержки веса (9/11). ↑ Длительности цикла шагания (9/11). ↑ Двигательной активности хвоста (7/11)
Норэпинефрин (смешанный агонист)	4,7 – 10,7	27 – 164	Поддержка веса варьирует. ↑ Длины шага (6/6). ↑ Длительности цикла шагания (6/6). ↑ Волочения лапы (5/6)
Йохимбин (α_2 -антагонист)*	0,4 – 0,5 мг/кг подкожно	35 – 66	↓ Волочения лапы. ↑↑ Стабильности траекторий движения конечностей, ↑ Межконечностной координации

Примечание: Доза препарата рассчитывалась на 1 животное. Все инъекции осуществлялись однократно интратекально. В круглых скобках представлена частота наблюдения определенного эффекта к общему количеству проведенных экспериментов на 4 спинализированных кошках. Все параметры электрической стимуляции (частота, 0,4 Гц, продолжительность импульса, 250 мс) оставались постоянными до и после введения препаратов [11].

* Влияние йохимбина на локомоцию изучалось в экспериментах на спинализированных крысах после предварительной эпидуральной стимуляции [43].

↑↑ — значительное увеличение значения параметра, ↑ — увеличение значения параметра, ↓ — уменьшение значения параметра.

случае использование другого альфа-2 адреномиметика, угнетающего в меньшей степени постуральную функцию (например, тизанидина), может быть наилучшим решением. Клонидин может усиливать важные составляющие генерации локомоторного ритма и увеличивать длительность цикла шагания, но он малоэффективен для улучшения постуральной функции [11].

Дальнейшая задача исследований — это достижение баланса между снижением спастичности и поддержанием достаточного тонуса мышц для осуществления постуральной и локомоторной функций. Результаты исследований демонстрируют различные эффекты, вызываемые альфа-1 и альфа-2 адреномиметиками, показывая, что данная задача может быть решена комбинацией лекарственных средств. Например, вполне вероятно, что применение в сочетании альфа-2 агониста (например, клонидина) и альфа-1 агониста (метоксамин) может быть эффективно у пациентов с травмой спинного мозга [11]. Эффективность такого метода лечения ожидает своей клинической апробации в ближайшие сроки.

Средства с холинотропным действием

В 2000 г. на модели децеребрированной кошки иммуногистохимическим методом были выявлены холинергические нейроны промежуточного серого вещества поясничного отдела спинного мозга, активные во время фиктивной локомоции. Было показано, что эти клетки активны в фазу ипсилатеральной экстензии, а их аксоны проецируются к контралатеральной стороне спинного мозга [24].

Считают, что в системе ствола мозга ацетилхолин является медиатором, инициирующим локомоцию [27, 58]. Он также важен на спинальном уровне, поскольку, холинергические проприоспинальные клетки могут быть вовлечены в контроль спинального локомоторного генератора (СЛГ), представляющего собой интернейронные сети в пределах спинного мозга [24, 40, 65]. У позвоночных даже после полной перерезки спинного мозга СЛГ инициирует генерацию шагательных движений структурами, находящимися каудальнее места перерезки [54]. Результаты ряда исследований дают основания полагать, что СЛГ имеется и у человека [10].

У крыс ацетилхолин модулирует обработку спинальных сенсорных сигналов в дорсальных рогах спинного мозга [44], которые представляют собой основное место объединения спинальной сенсорной информации [60].

У черепах ритмическая активность мотонейронов может быть индуцирована мускарином, и этот эффект зависит от усиления тока в кальциевых каналах L-типа [49]. В изолированном спинном мозге эмбрионов мышцей холинергическая положительная обратная связь от мотонейронов важна для генерации спонтанной ритмической активности [23]. Применение ацетилхолина на модели изолированного спинного мозга новорож-

денной крысы индуцировало или облегчало возникновение ритмической активности мотонейронов [28, 30].

В дополнение к уже известным холинергическим соматическим мотонейронам выявлено несколько групп интернейронов головного мозга, одна из которых расположена рядом с мезэнцефалической локомоторной областью (МЛО). Возможно, эти холинергические интернейроны обеспечивают главный сигнал МЛО по отношению к ретикулярной формации. Данная гипотеза подтверждается тем, что стимуляция МЛО вызывает возбуждение ретикулоспинальных нейронов, а их активация ацетилхолином может индуцировать локомоторную активность [52].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ)

Учитывая важную роль холинорецепторов в регуляции локомоции, восстановление двигательной активности потенциально может быть ускорено ингибиторами ацетилхолинэстеразы. В литературе встречаются примеры хорошо координированных локомоторно-подобных движений, вызванных ингибиторами ацетилхолинэстеразы, которые увеличивают выброс ацетилхолина из внутренних холинергических нейронов [63].

У пациентов, перенесших инсульт, продемонстрированы лучшие результаты в группе, принимавших ингибитор АХЭ донепезил, по сравнению с контрольной, при выполнении теста двигательной функции Вольфа. Результаты клинических исследований (Пафаза) продемонстрировали, что около половины пациентов, получавших препарат, показали более полное восстановление двигательной активности по истечении 90 дней терапии [7].

н-Холинотропные средства

Об участии н-холинорецепторов (НР) в развитии многих заболеваний нервной системы человека хорошо известно [48]. Так, например, моторная дисфункция, проявляющаяся в ригидности мышц, треморе и трудностях в иницировании устойчивых движений при болезни Паркинсона, может быть уменьшена после введения никотина [29]. У пациентов, страдающих данным заболеванием, определяется сниженный уровень дофамина в полосатом теле, что вызвано дегенерацией нейронов в участке черной субстанции (pars compacta), чья функция заключается в поставке дофамина полосатому телу. Положительный эффект от введения никотина обусловлен, по-видимому, увеличением содержания дофамина в синапсах черной субстанции [34] и мезолимбической системы [31], а также, возможно, угнетением моноаминоксидазы типа В [38]. Также обнаружено, что курящие люди имеют более низкую частоту заболеваемости болезнью Паркинсона (примерно в 2 раза), по сравнению с некурящими [5].

н-НР детально изучены в мышцах и, в меньшей степени, нейронах вегетативной нервной системы [61]. По-видимому, н-НР не участвуют в локомоции, так как в экспериментах селективный антагонист н-НР тубокурарин не оказывал эффекта на локомоцию, индуциро-

ванную ингибитором ацетилхолинэстеразы эдрофонием [28].

Никотин обладает определенными нейропротекторными эффектами в ЦНС, включая замедление процессов старения и защиту от гибели нигростриальных нейронов клеток путем экзоцитоза [36, 50]. Оно опосредуется несколькими механизмами, в числе которых увеличение экспрессии нейротрофических факторов [17], ингибирование продукции оксида азота [62] и активация протеинкиназы С [33].

Некоторые исследователи считают, что нейропротекторный эффект никотина связан со способностью активировать $\alpha 7$ субъединицы n-XP [26] и может быть блокирован селективным ингибитором $\alpha 7$ субъединицы n-XP MLA (methyllycaconitine) [12].

Неселективные м-холиноблокаторы

В связи с недостатком лигандов, обладающих высокой степенью избирательности к определенным подтипам рецепторов, а также с тем, что большинство тканей или клеток обладают 2 или более типами м-XP, определение физиологической и патофизиологической роли отдельных м-XP представляет собой сложную задачу. Чтобы преодолеть эти сложности, разработаны специальные методики получения мутантных линий мышей с дефицитом того или иного подтипа из 5 известных м-XP. Проведенные тесты показали, что каждая из пород мутантных мышей обладает физиологическими, поведенческими, биохимическими или нейрорхимическими нарушениями [67].

Очевидно, м-XP необходимы для локомоции, вызванной эдрофонием, так как неселективный м-холиноблокатор атропина на этом фоне снижает амплитуду импульсов на электронейрограмме, а также при определенных концентрациях блокирует локомоторную активность [28, 63].

М₁-холиноблокаторы

Во всех поведенческих тестах у мышей с отсутствием гена М₁-XP обнаружено явное увеличение локомоторной активности [42]. Гиперактивность этой породы связана со значительным ростом (приблизительно 2-кратным) внеклеточной концентрации дофамина в полосатом теле, возможно, из-за большего выброса этого медиатора. По-видимому, недостаток М₁-XP на ингибирующих нейронах полосатого тела, идущих к дофаминосодержащим нейронам черной субстанции, приводит к наблюдаемому переизбытку дофамина [18].

У новорожденных крыс М₁-холиноблокатор телензепин блокировал эдрофоний-индуцированную локомоцию только при достаточно высоких концентрациях. Во всех экспериментах, где телензепин вызывал блок локомоции, амплитуды импульсов электронейрограмм были снижены, но частота шагов значительно не изменялась. Необходимость использования больших доз телензепаина для блокады локомоции дает основание утверждать, что эффект препарата опосредо-

ван неспецифическим действием на М₁-XP, а, скорее всего, тем, что он имеет определенный аффинитет к М₂-XP, найденным на холинэргических проприоспинальных клетках и на мотонейронах. Кроме того, не исключена возможность связывания телензепаина в высоких концентрациях с М₃-XP. Очевидно, телензепин действует не на элементы центрального локомоторного генератора, ответственные за возникновение локомоторного ритма, а на клетки, контролируемые выходной сигнал мотонейронов или на сами мотонейроны [28].

М₂-холиноблокаторы

М₂-XP широко представлены в ЦНС и на периферии [32, 69]. Так, около 90 % м-XP спинного мозга мыши представлены М₂-подтипом [16]. Несмотря на то, что М₂-холинорецептор-нокаутные животные не продемонстрировали никаких явных изменений в координации движений [20], это не обязательно нивелирует роль М₂-XP в увеличении возбудимости мотонейронов. Например, в отсутствие данных рецепторов может быть компенсаторная модуляция (от нисходящих серотонинэргических систем) или усиление сигнала от интернейронов следующего порядка к мотонейронам [39].

Для генерации движений мотонейронам необходимо интегрировать входные сигналы (моторные команды), которые они получают, и генерировать на выходе сигнал, достаточный по силе, чтобы вызывать сокращение мышц. Активация М₂-XP ведет к увеличению возбудимости мотонейронов посредством снижения амплитуды постгиперполяризации через изменение калиевого тока [39].

В качестве антагониста М₂-XP тестировался метоктрамин. Как и телензепин, во всех экспериментах, где метоктрамин блокировал эдрофоний-индуцированную локомоцию, амплитуды электронейрограммы были снижены. Препарат способен увеличивать частоту локомоторных импульсов, однако в высокой концентрации может подавлять локомоцию. Это согласуется с концепцией действия М₂-холино-блокаторов непосредственно на мотонейроны, которые, как известно, обладают этими XP [28].

М₃-холиноблокаторы

Предполагается, что в генерации ритма локомоторного паттерна принимают участие М₃-XP. Последовательное добавление антагониста М₃-XP 4-DAMP (4-diphenylacetoxy-N-methyl-piperidine methiodide) снижало локомоторный ритм и в конечном счете окончательно блокировало его. В отличие от атропина и метоктрамина, 4-DAMP не вызывал даже временного увеличения частоты локомоции [28]. Влияние таких препаратов, как солифенацин и др., на локомоцию не изучалось.

М₄-холиноблокаторы

М₄-XP находятся преимущественно в различных отделах переднего мозга, а их возбуждение угнетает

механизм так называемой “направленной” активации нигростриарного пути, облегчающего локомоцию [14, 55, 69]. Мыши с дефицитом этого подтипа ХР показали небольшое, но статистически достоверное увеличение общей локомоторной активности, усиливающееся введением центрального D₁-агониста [21].

Однако применение M₄-холиноблокатора МТ-3 (muscarinic toxin-3) в различных концентрациях не оказывало эффекта на эдрофоний-индуцированную локомоцию, что свидетельствует о том, что M₄-ХР не принимают значимого участия в локомоторной деятельности [28].

M₅-холиноблокаторы

К настоящему времени M₅-ХР не обнаружены в вентральных рогах спинного мозга, а их специфические блокаторы не изучались [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что воздействие на моноаминергические и холинергические рецепторы может вызывать специфические изменения в кинематике, кинетике и электромиографических характеристиках локомоции. Так, активация альфа-1 АР увеличивает активность в дистальных мышцах-сгибателях, а стимуляция альфа-2 АР может как вызывать, так и подавлять движения конечностей в разных экспериментальных моделях. Воздействие на м-ХР увеличивает возбудимость мотонейронов и меняет частоту локомоторной активности. Эндогенная холинергическая проприоспинальная система способна вызывать координированную локомоторную активность, а контроль возбудимости мотонейронов управляется M₂-ХР.

Важная роль адрено- и холинореактивных систем в регуляции двигательной активности открывает широкие возможности для разработки препаратов с адрено- и холинотропным действием в качестве средств восстановления двигательных функций после различных повреждений ЦНС. Это является важной и актуальной задачей как для фармакологии, так и для восстановительной медицины. Дальнейшее исследование нейрофармакологических механизмов генерации двигательной активности может со временем выявить новые мишени для действия фармакологических агентов.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ грант № 14-15-00788).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Бернштейн, *О построении движений*, Наука, Москва (1947).
2. Н. А. Бернштейн, *Очерки о физиологии движений и физиологии активности*, Москва (1966).
3. Н. Н. Дыгало, *Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. Учебное пособие к курсу “Гормоны в фило- и онтогенезе”*, Изд-во НГУ, Новосибирск (2001).
4. П. Е. Мусиенко, *Автореф. дис. д-ра мед.наук*, Санкт-Петербург (2012).
5. J. Baron, *Neurology*, **36**(11), 1490 – 1496 (1986).
6. D. Bennett, L. Sanelli, C. Cooke, et al., *J. Neurophysiol.*, **91**(5), 2247 – 2258 (2004).
7. X. Beristain, E. Golombievski, *Drugs Aging*, **32**(10), 765 – 772 (2015).
8. N. Bernstein, *The coordination and regulation of movements*, Pergamon, Oxford, UK (1967).
9. F. Brustein, S. Rossignol, *J. Neurophysiol.*, **81**(4), 1513 – 1530 (1999).
10. B. Bussel, A. Roby-Brami, P. Azouvi, L. Jami (eds.), *Organization of reflexes elicited by flexor reflex afferents in paraplegic man: evidence for a spinal stepping generator. Muscle Afferents and Spinal Control of Movement*, Pergamon, Oxford (1991).
11. C. Chau, H. Barbeau, S. Rossignol, *J. Neurophysiol.*, **79**(6), 2941 – 2963 (1998).
12. F. Dajas-Bailador, P. Lima, S. Wonnacott, *Neuropharmacology*, **39**(13), 2799 – 2807 (2000).
13. H. Day, S. Campeau, S. Watson, H. Akil, *J. Chem. Neuroanatomy*, **13**(2), 115 – 139 (1997).
14. G. Di Chiara, M. Morelli, S. Consolo, *Trends Neurosci.*, **17**(6), 228 – 233 (1994).
15. V. Dietz, G. Colombo, L. Jensen, L. Baumgartner, *Ann. Neurol.*, **37**(5), 574 – 582 (1995).
16. Duttaroy, J. Gomez, J. Gan, et al., *Mol. Pharmacol.*, **62**(5), 1084 – 1093 (2002).
17. R. Freedman, C. Wetmore, I. Stromberg, et al., *J. Neurosci.*, **13**(5), 1965 – 1975 (1993).
18. D. Gerber, T. Sotnikova, R. Gainetdinov, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **98**(26), 15312 – 15317 (2001).
19. N. Giroux, E. Brustein, C. Chau, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **860**, 517 – 520 (1998).
20. J. Gomez, H. Shannon, E. Kostenis, et al., *Proc. Nat. Acta. Sci. USA*, **96**(4), 1692 – 1697 (1999).
21. J. Gomez, L. Zhang, E. Kostenis, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **96**(18), 10483 – 10488 (1999).
22. I. Hammar, E. Jankowska, *J. Neurosci.*, **23**(1), 332 – 338 (2003).
23. M. Hanson, L. Landmesser, *J. Neurosci.*, **23**(2), 587 – 600 (2003).
24. A. Huang, B. R. Noga, P. A. Carr, et al., *J. Neurophysiol.*, **83**(6), 3537 – 3547 (2000).
25. B. Jones, L. Friedman, *J. Comp. Neurol.*, **215**(4), 382 – 396 (1983).
26. R. Jonnala, J. Buccafusco, *J. Neurosci. Res.*, **66**(4), 565 – 572 (2001).
27. L. M. Jordan, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **860**(16), 83 – 93 (1998).
28. L. M. Jordan, J. R. McVagh, B. R. Noga, et al., *Frontiers in neural circuits*, **8**, 1 – 22 (2014).
29. M. Kelton, H. Kahn, C. Conrath, P. Newhouse, *Brain Cogn.*, **43**(1 – 3), 274 – 282 (2000).
30. O. Kiehn, B. Johnson, M. Raastad, *Neuroscience*, **75**(1), 263 – 273 (1996).
31. T. Kita, M. Okamoto, T. Nakashima, *Life Sci.*, **50**(8), 583 – 590 (1992).
32. A. Levey, *Life Sci.*, **52**(5 – 6), 441 – 448 (1993).
33. Y. Li, R. Papke, Y. He, et al., *Brain Res.*, **830**(2), 218 – 225 (1999).
34. W. Lichtensteiger, F. Hefti, D. Felix, et al., *Neuropharmacology*, **21**(10), 963 – 968 (1982).
35. H. Majczyn'ski, A. Cabaj, U. Slawin'skiska, et al., *Behav Brain Res.*, **175**(2), 315 – 322 (2006).
36. P. Marin, M. Maus, S. Desagher, et al., *Neuroreport.*, **5**(15), 1977 – 1980 (1994).
37. Marjamaki, K. Luomala, S. Ala-Uotila, M. Scheinin, *Eur. J. Pharmacol.*, **246**(3), 219 – 226 (1993).
38. S. Mihailescu, M. Palomero-Rivero, P. Meade-Huerta, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **360**(1), 31 – 36 (1998).

39. G. B. Miles, R. Hartley, A. J. Todd, R. M. Brownstone, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **104**(7), 2448 – 2453 (2007).
40. G. B. Miles, K. T. Sillar, *Physiology (Bethesda)*, **26**(6), 393 – 411 (2011).
41. Minneman, T. Theroux, S. Hollinger, et al., *Mol. Pharmacol.*, **46**(5), 929 – 936 (1994).
42. T. Miyakawa, M. Yamada, A. Duttaroy, J. Wess, *J. Neurosci.*, **21**(14), 5239 – 5250 (2001).
43. P. E. Musienko, R. van den Brand, O. Marzendorfer, et al., *J. Neurosci.*, **31**(25), 9264 – 9278 (2011).
44. N. Myslinski, M. Randic, *J. Physiol. (Lond.)*, **269**(1), 195 – 219 (1977).
45. B. Noga, D. Johnson, M. Riesgo, A. Pinzon, *J. Neurophysiol.*, **105**(4), 1835 – 1849 (2011).
46. Norton, D. Bennett, M. Knash, et al., *Brain*, **131**(6), 1478 – 1491 (2008).
47. R. Papay, R. Gaivin, A. Jha, et al., *J. Compar. Neurology*, **479**(2), 209 – 222 (2006).
48. D. Paterson, A. Nordberg, *Prog. Neurobiol.*, **61**(1), 75 – 111 (2000).
49. J. Perrier, S. Mehia-Gervacio, J. Housgaard, *J. Physiol.*, **528**(1), 107 – 113 (2000).
50. C. Prasad, H. Ikegami, I. Shimizu, E. Onaivi, *Life Sci.*, **54**(16), 1169 – 1184 (1994).
51. D. Price, R. Lefkowitz, M. Caron, et al., *Mol. Pharmacol.*, **272**(45), 171 – 175 (1994).
52. A. Quinlan, P. G. Placas, J. T. Buchanan, *Neurophysiol.*, **92**(3), 1536 – 1548 (2004).
53. Rank, K. Murray, M. Stephens, et al., *J. Neurophysiol.*, **105**(1), 410 – 422 (2011).
54. S. Rossignol, A. Frigon, *Annu. Rev. Neurosci.*, **34**, 413 – 440 (2011).
55. C. Roudet, M. Savasta, C. Feuerstein, *J. Neurosci.*, **34**(1), 44 – 53 (1993).
56. C. Roudet, P. Mouchet, C. Feuerstein, M. Savasta, *J. Neurosci.*, **39**(3), 319 – 329 (1994).
57. R. R. Ruffolo, A. J. Nichols, J. M. Stadel, J. P. Hieble, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **32**, 243 – 279 (1993).
58. D. Ryczko, R. Dubuc, *Cur. Pharm. Des.*, **19**(24), 4448 – 4470 (2013).
59. A. Sadalge, L. Couglin, H. Fu, et al., *Mol. Psychiatry*, **8**(7), 664 – 672 (2003).
60. M. Sandra, G. Hockman, S. Hockman, *J. Neurophysiol.*, **86**(5), 2183 – 2194 (2001).
61. C. Sharples, S. Wonnacott, *Toxicol. rev.*, **19**, 1 – 12 (2001).
62. S. Shimohama, A. Akaike, J. Kimura, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **777**, 356 – 361 (1996).
63. J. C. Smith, J. L. Feldman, *J. Neurosci. Methods*, **21**(2–4), 321 – 333 (1987).
64. Szot, S. White, J. Greenup, et al., *Mol. Brain Res.*, **139**(2), 367 – 371 (2005).
65. N. J. Tillakaratne, P. Duru, H. Fujino, et al., *J. Neurosci.*, **92**(12), 1714 – 1722 (2014).
66. T. Wada, T. Otsu, Y. Hasegawa, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **312**(2), 263 – 266 (1996).
67. J. Wess, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 423 – 450 (2004).
68. J. M. Wilson, J. Rempel, R. M. Brownstone, et al., *J. Comp. Neurol.*, **474**(1), 13 – 23 (2004).
69. L. Hammar, E. Jankowska. *J. Neurosci.*, **23**(1), 332 – 338 (2003).

Поступила 04.11.16

INFLUENCE OF CHOLINERGIC AND ADRENERGIC AGENTS ON THE RECOVERY OF LOCOMOTOR FUNCTIONS AFTER CNS DAMAGE

Yu. I. Sysoev¹, P. E. Musienko^{2,3,4}, and S. V. Okovityi¹

¹ St. Petersburg State Chemico-Pharmaceutical Academy, ul. Prof. Popova 14, St. Petersburg, 197376 Russia

² Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

⁴ Pediatric Surgery and Orthopedic Clinics, Rt. Petersburg State Research Institute of Phthysiolpulmonology, Ligovskii prosp. 2/4, St. Petersburg, 191036 Russia

Disturbances of the motor function caused by diseases and injuries of the nervous system lead to severe disorders, which dramatically decrease the quality of patient's life and have a high social significance, since the primary source of patient's interaction with the environment, his social life, and labor activity suffers. This shows the importance of developing highly effective pharmacotherapeutic methods of nervous system protection against damages accompanied by locomotor and postural function disturbances. A great interest for theoretical and practical medicine is presented by the investigation of drugs capable of influencing various areas of the brain, descending supraspinal systems, spinal networks, and structures controlling the posture and locomotion. This article provides information about the key points of cholinergic and adrenergic agents for recovering pharmacotherapy after CNS injuries.

Key words: recovery of motor function; CNS injury; adrenergic agents; cholinotropic agents.