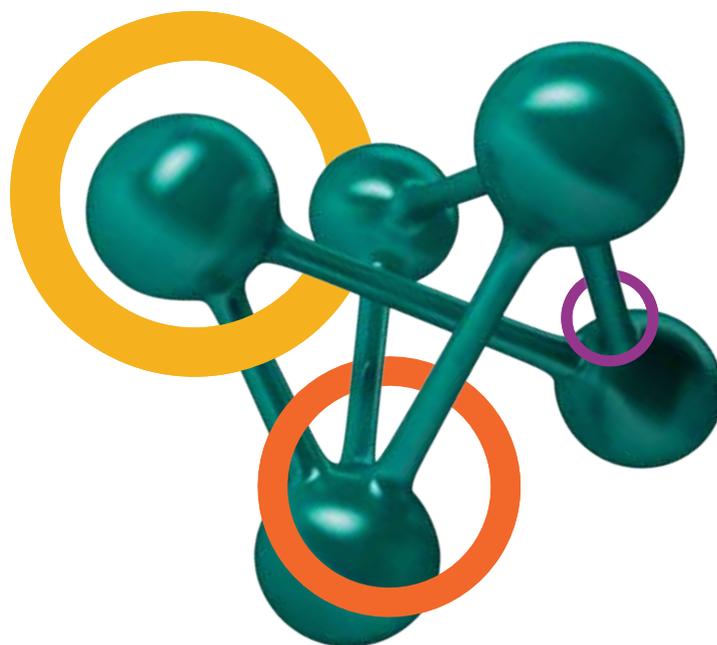


УДК: 616.85-340.624.2:612.063-544.032.53

Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Онищенко Л.С., Самарцев И.Н.
Военно-медицинская академия, кафедра нервных болезней
г. Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕЙРОМИДИНА И МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ



*Материалы V Научно-практической конференции с международным участием
«Кайшибаевские чтения», Алматы, 8-10 октября 2015*

АННОТАЦИЯ

Проведены нейроморфологические (электронно-микроскопические) исследования влияния антихолинэстеразного препарата – нейромидина (ипидакрина) и магнитной стимуляции на ретроградные изменения аксонов седалищного нерва крыс при его экспериментальном (хирургическом) невротмезисе. На основании полученных результатов о восстановлении структуры миелина, аксонов, перехватов Ранвье миелиновых волокон, ультраструктуры леммоцитов, при лечении экспериментальных животных как магнитной стимуляцией, так и нейромидином (ипидакрином) сделан вывод о том, что их применение стимулирует компенсаторно-восстановительные процессы.

Ключевые слова: аксон, нейропатия, магнитная стимуляция.

Концепция нейропластичности является одним из главных элементов доктрины современной неврологии. Повреждение аксона является триггером нейропластических изменений как в проксимальной части аксона (ретроградные аксональные изменения), так и в теле мотонейрона (ретроградные нейрональные изменения) [1]. Эти изменения включают аксональную атрофию, формирование миелиновых «пузырей» (фокальный внутримиелиновый отёк), снижение синтеза нейрофиламентов, разрушение и дисперсию телец Ниссля (хроматоллизис), перестройку цитоскелета, нарушение синтеза нейромедиаторов, гипертрофию тела мотонейрона [2, 3].

Целью исследования было изучение влияния антихолинэстеразного препарата – нейромидина и трансспинальной магнитной стимуляции (МС) на нейропластические аксональные изменения седалищного нерва (СН) крыс при экспериментальном невротмезисе с последующим наложением эпинеурального шва.

Материалы и методы исследования. Экспериментальный невротмезис создавался хирургическим путём, СН пересекался поперек на уровне верхней трети бедра, создавался диастаз и накладывался эпинеуральный шов в месте пересечения. Далее животных (25 крыс) разделили на 3 группы: в контрольной группе (5 животных) лечение не проводилось, во второй группе (10 животных) проводили ритмическую трансспинальную МС интенсивностью 0,8–Тесла, частотой 3 Гц и продолжительностью 3-5 мин ежедневно в течение 1 месяца после перерезки нерва. В третьей группе (10 животных) животные получали внутримышечные инъекции препарата нейромидин в дозе 0,035 мг (эквивалентно дозе препарата при применении в клинической практике) ежедневно в течение 1 месяца. Для исследования нейроморфологических особенностей естественной и модулированной нейропластичности проводили светооптическое и электронно-микроскопическое изучение СН крыс всех групп в зоне выше места перерезки через 1 месяц от начала эксперимента. Материал для электронно-микроскопического исследования готовили по стандартным методикам. Полутонкие эпон-аралдитовые срезы нерва толщиной до 1 мкм окрашивали по методу Ниссля для световой

микроскопии. Ультратонкие срезы из того же участка нерва толщиной 300-500 нм контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и уранил-ацетатом, изучали в электронном микроскопе «LEO-910» (Германия).

Результаты. Тридцатидневное наблюдение за состоянием крыс экспериментальных и контрольной групп показало, что при лечении травматической невропатии у крыс экспериментальных групп уже через 14 дней после начала лечения нейромидином и МС отмечался ряд позитивных изменений, в том числе в виде нормализации тонуса мышц левой нижней конечности – коэффициент асимметрии составил 30% (по сравнению с живот-

ными контрольной группы, где коэффициент асимметрии был 50%). При электронно-микроскопическом исследовании в структуре оболочки нерва выше места перерезки без лечения через 30 суток наблюдались отчетливые признаки нарушения архитектоники в виде наличия расширенных прозрачных пространств между составляющими ее клетками, в части из которых наблюдались признаки дистрофии по светлому типу. В эндоневрии СН крыс без лечения имели место косвенные признаки нарушения целостности гемато-неврального барьера и воспаления, на что указывало присутствие свободных макрофагов, лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов (**рис. 1**).

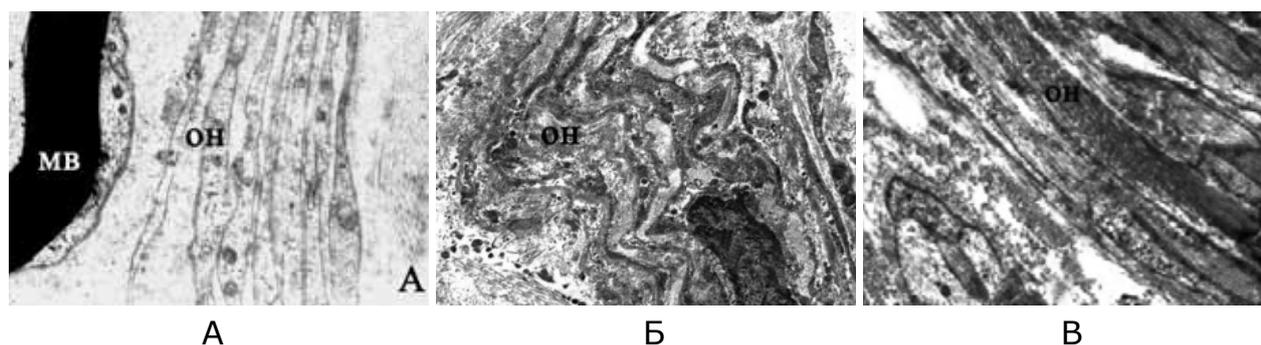


Рисунок 1. Оболочка нерва выше места перерезки через 30 суток от начала эксперимента. А – без лечения. Б – после лечения нейромидином (ипидакрином). В – после лечения МС. МВ – миелиновое волокно; ОН – оболочка нерва. Электронограммы.

Увеличение: А х 12000, Б х 9000, В х 8000.

После 30 суток лечения нейромидином (ипидакрином) в оболочке нерва выше места перерезки сохранялись умеренные признаки воспаления, её клеточный слой был несколько дезорганизован, а эндоневрий – не восстановлен до конца. Вблизи оболочки встречались миелиновые (МВ) и безмякотные волокна (БМВ) с нормальными аксонами и умерен-

но изменённым миелином. При лечении МС оболочка нерва выше места перерезки имела структуру, наиболее близкую к нормальной. Составляющие ее клетки были умеренно гипертрофированы, что придавало ей большую толщину по сравнению с аналогичными показателями у животных в других группах (лечение нейромидином, невротмезис без лечения) (**рис.1**).

Выше уровня невротмезиса как в безмякотных нервных волокнах, так и в МВ у животных контрольной группы наблюдалась аксонопатия по светлomu типу. Миелиновая оболочка была сильно изменена: в одних волокнах

она была разволокнена, а в других – очень плотная с неразличимыми ламеллами (**рис. 2А**).

В экспериментальной группе животных после лечения нейромидином миелинопатия в МВ была выражена

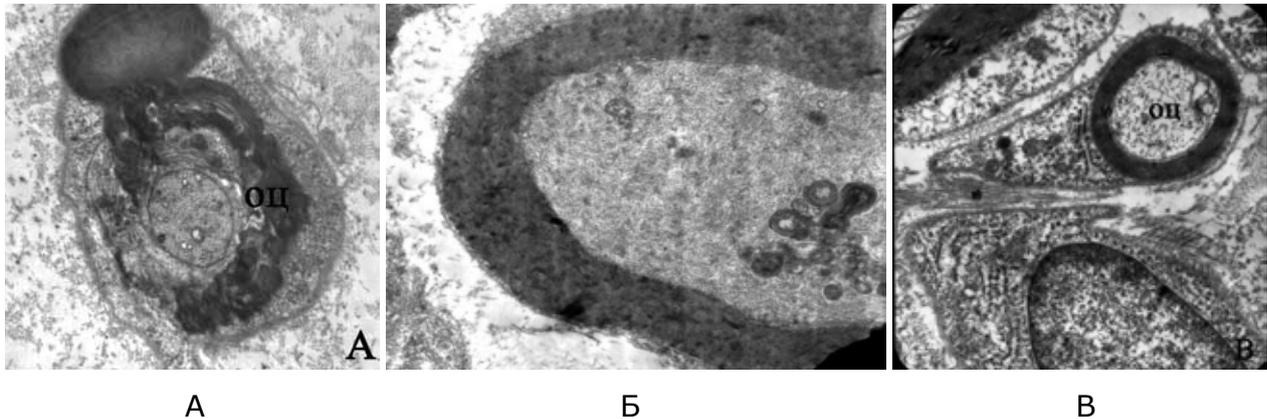


Рисунок 2. Миелиновые волокна выше места перерезки через 30 суток от начала эксперимента. А – без лечения. Б – после лечения нейромидином. В – после лечения МС. ОЦ – осевой цилиндр миелинового волокна. Электронограммы. Увеличение: А x 9000, Б x 12000, В x 16000.

умеренно, более того иногда миелин имел типичную ламеллярную структуру (**рис. 2Б**).

В то же самое время у животных после лечения МС в течение 30 суток в МВ обнаруживались отчетливые признаки восстановления нормального строения миелиновой оболочки и особенно осевых цилиндров. В некоторых МВ обнаружена регулярность расположения ламелл в миелиновой оболочке, сходная с таковой у интактных животных (**рис. 2В**).

Через 30 суток наблюдения за животными перехваты Ранвье в МВ были полиморфны: насечки Шмидта-Лантермана либо сильно разрушены (как у животных без лечения, так и у животных после лечения нейромидином), либо имели типичное строение (в группе животных после лечения МС) (**рис. 3**).

В группе животных без лечения большинство ядер леммоцитов имели нетипичный рисунок хроматина и нетипичную форму, а в отдельных ядрах имелись признаки апоптоза. В цитоплазме леммоцитов был снижен набор органоидов, встречались единичные лизосомы. Все это свидетельствует о дистрофии леммоцитов по темному типу. В группе животных после лечения нейромидином ядра леммоцитов имели почти типичное строение, цитоплазма была умеренно гиперхромна, а расширенные каналцы гранулярной эндоплазматической сети были покрыты рибосомами. Большинство митохондрий представляли плотные образования, с плохо различимыми матриксом и кристами; в некоторых клетках митохондрии заполняли практически всю цитоплазму и имели очень маленькие размеры. Часть митохондрий была уплотнена,

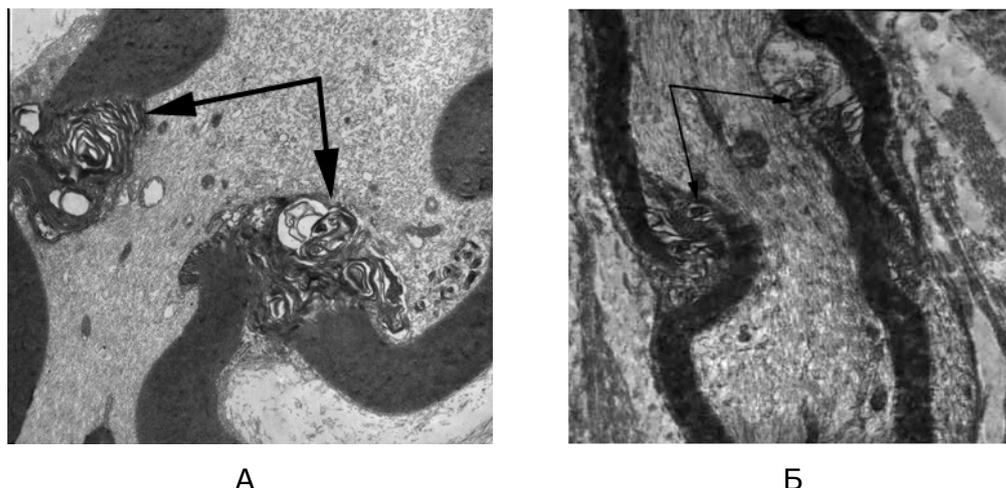


Рисунок 3. Перехваты Ранвье выше места перерезки нерва через 30 суток от начала эксперимента. А – после лечения нейролептином (ипидакрином). Б – после лечения МС. Стрелки – насечки Шмидта-Лантермана. Электронограммы. Увеличение: А x 12000, Б x 10000.

а часть вакуолизирована вследствие потери матрикса и крист (признак умеренной дистрофии леммоцитов по светлому типу). В МВ сохранялись признаки аксонопатии по светлому типу, а также миелінопатии в виде набухания миеліновой оболочки и отсутствия чёткого ламеллярного рисунка. В цитоплазме большинства леммоцитов наблюдались умеренные дистрофические изменения в виде её вакуолизации и снижения количества органоидов. Часть леммо-

цитов превращалась в липофаги, перегруженные липидами, которые тесно контактировали с миеліновыми волокнами. В группе животных после 30 суток лечения МС структура леммоцитов в целом не отличалась от таковой у интактных крыс. Их ядра имели типичную упаковку хроматина в кариоплазме, а цитоплазма – полный набор органоидов и много полисом, что свидетельствует о повышенной морфофункциональной активности (**рис. 4**).

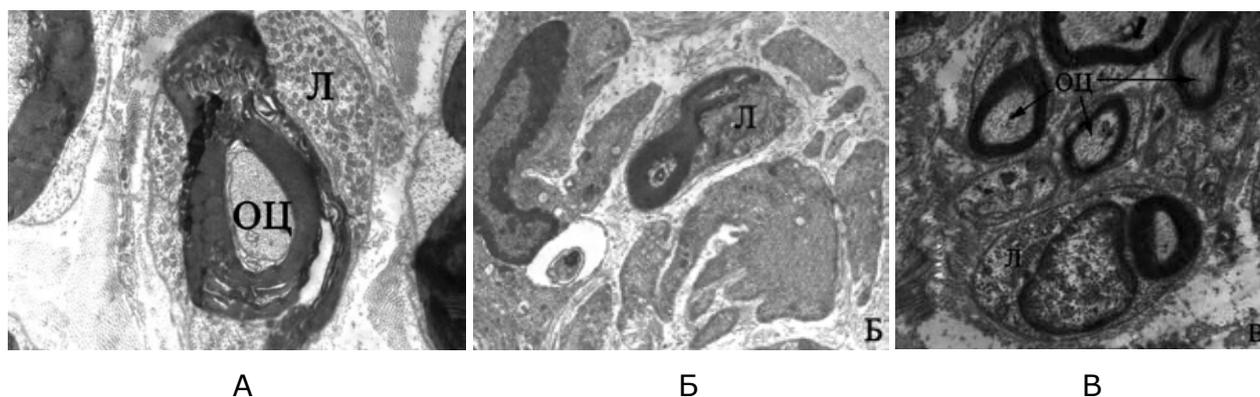


Рисунок 4. Леммоциты (Л) выше места перерезки нерва через 30 суток от начала эксперимента. А, Б – после лечения нейролептином (ипидакрином). В – после лечения МС. ОЦ – осевые цилиндры миеліновых волокон. Электронограммы. Увеличение: А x 16000, Б x 9000, В x 6300.

Полученные нами результаты о восстановлении структуры миелина, аксонов, перехватов Ранвье миелиновых волокон седалищного нерва, ультраструктуры леммоцитов экспериментальных животных как при лечении МС, так и нейро-

мидином, свидетельствуют о том, что применение этих методов положительно влияет на адаптивную нейропластичность и создаёт предпосылки для ускоренного восстановления функции нерва после его перерыва (**рис. 5**)

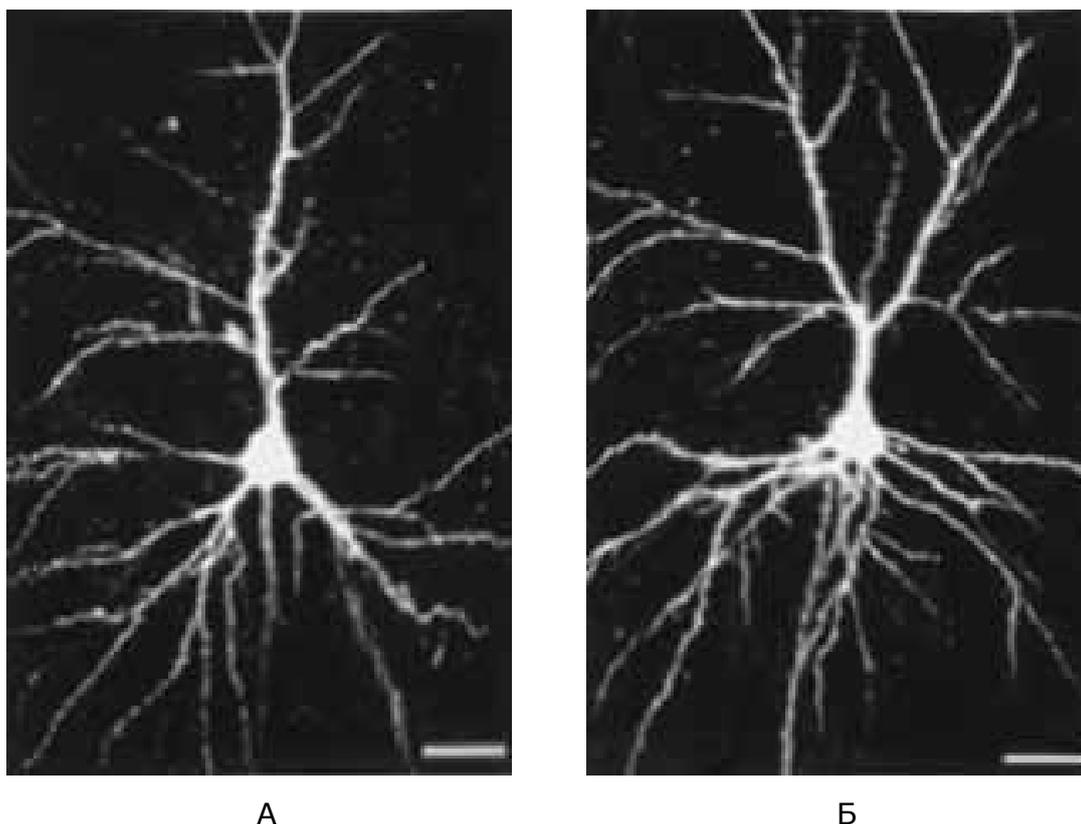


Рисунок 5. Схематическая модель арборизации спинномозгового чувствительного нейрона до (А) и после (Б) применения нейромидина.

При этом по данным нейрогистологических исследований очевидна когерентность терапевтической эффективности нейромидина и МС применительно к травматическим невропатиям, что позволяет рекомендовать данные методы к широкой клинической практике.

Резюме. Проведены нейроморфологические (электронно-микроскопические) исследования влияния антихолинэстеразного препарата – нейромидина (ипидакрина) и маг-

нитной стимуляции на ретроградные изменения аксонов седалищного нерва крыс при его экспериментальном (хирургическом) невротмезисе. На основании полученных результатов о восстановлении структуры миелина, аксонов, перехватов Ранвье миелиновых волокон, ультраструктуры леммоцитов, при лечении экспериментальных животных как магнитной стимуляцией, так и нейромидином (ипидакрином) сделан вывод о том, что их применение

стимулирует компенсаторно-восстановительные процессы.

Данные выводы и многолетний опыт применения в клинике позволяют рекомендовать в клинической практике применение Нейромидина (ипидакрин) и магнитной стимуляции как параллельно, так и взаимозаменяемо в зависимости от техниче-

ских возможностей лечебного учреждения. Нейромидин может назначаться в виде ступенчатой терапии, начиная с инъекций 15 мг 1 раз в день в течение 10 дней и затем таблетки по 20 мг 3 раза в сутки в течение 20 дней, что соответствует дозировкам, применяемым в нашем экспериментальном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Живолупов С.А. Современные представления о регенерации нервных волокон при травмах периферической нервной системы / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Н.А. Рашидов, Е.В. Яковлев // Вестн. Росс. Воен. мед. акад. - 2013. - Т. 3, №43. - С. 190-198.
2. Живолупов С.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Ф. А. Сыроежкин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. - № 10. - С. 102-108.
3. Gunay I. Pulsed magnetic fields enhance the rate of recovery of damaged nerve excitability /I. Gunay, T. Mert // Bioelectromagnetics. - 2010. - Vol. 32, №3 - P. 200-208.

SUMMARY

We studied the neuromorphological influence of an neyromidin (ipidacrin) (cholinesterase inhibitor) and magnetic stimulation on retrograde neuronal changes after experimental neurotmesis of rat's sciatic nerve. Based on the received data (restoration of myelin, axons, myelin nodes structure, lemmocyte ultrastructure) we believe that both magnetic stimulation and neyromidin (ipidacrin) can trigger restorative and compensative processes.

Key words: axon, neuropathy, magnetically stimylation.

НЕЙРОМИДИН®

таблетки 20 мг № 50

ампулы 0,5% (5 мг/мл) № 10 • ампулы 1,5% (15 мг/мл) № 10

Регистрационный номер: РК-ЛС-5 № 018521 от 12.12.2011; РК-ЛС-5 № 021348 от 14.05.2015.

МНН. Ипидакрин.

Состав. Одна таблетка содержит: *активное вещество* – ипидакрин гидрохлорид 20 мг; *вспомогательные вещества* – лактозы моногидрат, крахмал картофельный, кальция стеарат.

1 мл препарата содержит: *активное вещество* – ипидакрин гидрохлорид (в пересчете на безводное вещество) 5 мг или 15 мг; *вспомогательные вещества* – кислота хлороводородная (хлористоводородная), вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Антихолинэстеразные препараты.

Код АТХ. N07AA.

Фармакодинамика. В основе фармакологической активности Нейромидина лежит комбинация в биологически выгодной пропорции двух эффектов – блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы. При этом блокада калиевой проницаемости мембраны играет определяющую роль, а ингибирование холинэстеразы – дополнительную, второстепенную. Нейромидин усиливает действие на гладкие мышцы ацетилхолина, серотонина, гистамина, окситоцина. Нейромидин улучшает и стимулирует нервно-мышечную передачу: улучшает проведение импульсов в периферической нервной системе, нарушенное вследствие воздействия различных факторов (травма, воспаление, воздействие местных анестетиков, некоторых антибиотиков и др.); усиливает сократимость гладкомышечных органов под влиянием всех агонистов, за исключением калия хлорида; умеренно стимулирует ЦНС в комбинации с проявлением отдельных седативных эффектов; улучшает память.

Фармакокинетика. После приема внутрь ипидакрин гидрохлорид быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через час. Около 40-55% активного вещества связываются с белками плазмы крови. После парентерального введения ипидакрин гидрохлорид быстро всасывается. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови достигается через 25-30 минут. Активное вещество быстро проникает из крови в ткани, преодолевает ГЭБ. После достижения равновесного распределения в плазме крови остается около 2% активного вещества. В основном метаболизируется в печени путем гидроксилирования. Метаболиты сохраняют тот же профиль действия, но выраженность их эффектов значительно слабее. Элиминация происходит ренально и экстраренально, преобладает выведение с мочой путем канальцевой секреции, и только 1/3 дозы выделяется путем клубочковой фильтрации. Конечный период полувыведения составляет 2-3 часа. При применении внутрь только 3,7% дозы выводится с мочой в неизменном виде, после парентерального введения 20-35%. Не кумулируется.

Показания к применению. В составе комплексной терапии. Неврит, полиневрит, полинейропатия, полирадикулонейропатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии; бульбарные параличи и парезы; двигательные нарушения при органических поражениях ЦНС (восстановительный период); демиелинизирующие заболевания (в т. ч. рассеянный склероз); нарушения памяти различного происхождения (болезнь Альцгеймера и другие формы старческого слабоумия); атония кишечника.

Способ применения и дозы. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Максимальная разовая доза внутрь – 40 мг, максимальная суточная доза – 200 мг. Нейромидин 0,5% и 1,5% растворы для инъекций вводят подкожно или внутримышечно.

Заболевания периферической нервной системы:

Моно- и полинейропатия различного генеза: п/к или в/м 1 мл 0,5% или 1 мл 1,5% р-ра для инъекций 1-2 раза в день, курс лечения – 10-15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней). Далее лечение продолжают таблетированной формой препарата.

Невриты: внутрь по 20 мг 2-3 раза в день. Курс лечения при остром неврите от 10-15 дней, при хроническом неврите – до 20-30 дней. При необходимости курс лечения повторяют 2-3 раза с интервалом 2-4 недели до достижения терапевтического эффекта.

Полирадикулонейропатии: внутрь по 20 мг 2-3 раза в день в течение 30-40 дней. Курс лечения повторяют многократно с перерывом 1-2 месяца до достижения терапевтического эффекта.

Миастения и миастенический синдром: в/м или п/к 1 мл 0,5% или 1 мл 1,5% р-ра для инъекций 1-3 раза в день с дальнейшим переходом на таблетированную форму препарата – 10-20 мг 1-3 раза в день. Общий курс лечения составляет 1-2 месяца. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 месяца. **Для предотвращения миастенических кризов при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости:** в/м или п/к вводят 1-2 мл 1,5% р-ра для инъекций, затем лечение продолжают

таблетированной формой и дозу можно увеличить до 20-40 мг 5 раз в день, курс лечения определяет врач и зависит от динамики клинической картины. Максимальная суточная доза – 200 мг.

Заболевания центральной нервной системы:

Бульбарные параличи и парезы: в/м или п/к 1 мл 0,5% или 1 мл 1,5% р-ра для инъекций 1-2 раза в день, курс лечения составляет 10-15 дней. Далее при возможности переходят на таблетированную форму.

Восстановительный период при органических поражениях ЦНС: в/м 1 мл 0,5% или 1 мл 1,5% р-ра для инъекций 1-2 раза в день до 15 дней. Далее при возможности переходят на таблетированную форму. Внутрь по 20 мг 3 раза в день на протяжении 60 дней.

Демиелинизирующие заболевания нервной системы (в т. ч. рассеянный склероз): внутрь по 20 мг 3-5 раз в день на протяжении 60 дней 2-3 раза в год.

Нарушения памяти различного происхождения (в т. ч. болезнь Альцгеймера): внутрь по 20 мг 2-3 раза в день. Длительность курса лечения – от 4 месяцев до 1 года.

Атония кишечника: внутрь 20 мг 2-3 раза в день в течение 1-2 недель.

Побочные действия. Гиперсаливация, тошнота, боли в эпигастрии, диарея, сердцебиение, брадикардия, усиленное потоотделение, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, мышечные судороги. Редко, после применения высоких доз: головокружение, головная боль, рвота, слабость, сонливость, аллергические реакции. В этих случаях уменьшают дозу или кратковременно (на 1-2 дня) прерывают прием препарата. Указанные побочные эффекты наблюдаются редко и обычно не являются причиной отмены препарата.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ипидакрину или к вспомогательным веществам препарата, эпилепсия, экстрапиримидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, непереносимость кишечника или мочевыводящих путей, склонность к вестибулярным расстройством, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия. Наличие седативного эффекта в спектре активности Нейромидина приводит к некоторому потенцированию эффектов снотворных препаратов (гексенал, хлоралгидрат) в больших дозах, в то время как в малых дозах ипидакрин или не влияет или ослабляет действие снотворных. Действие и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холинотропными средствами. У больных с *Myasthenia gravis* увеличивается риск развития холинергического криза на фоне применения других холинотропных средств. Возрастает риск развития брадикардии, если β-адреноблокаторы применялись до начала лечения Нейромидином. Церебролизин повышает эффективность препарата. Нейромидин ослабляет действие местных анестетиков, антибиотиков. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата.

Особые указания. С осторожностью назначать при тиреотоксикозе, заболеваниях ССС, заболеваниях дыхательных путей в анамнезе и при острых заболеваниях дыхательных путей. При применении Нейромидина может возникнуть гиперсаливация и брадикардия, которые можно уменьшить холиноблокаторами (атропин и др.). *Особенности влияния на способность управления транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.* Нейромидин может оказывать седативное действие, поэтому лицам, у которых наблюдаются побочные явления со стороны ЦНС, например, сонливость, следует воздержаться от управления транспортным средством.

Передозировка. Случаи передозировки препаратом Нейромидин не зафиксированы. При тяжелой передозировке может развиваться «холинергический криз» с симптомами: бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, брадикардия, блокада сердца, аритмии, гипотензия, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, конвульсии, кома, неразборчивость речи, сонливость и общая слабость. Симптомы могут быть слабо выражены. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия, используют м-холинотропные блокаторы: атропин и циклодол, которые уменьшают выраженность симптомов передозировки.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель (ампулы). АО «СОФАРМА», София, Болгария.

Производитель (таблетки) и владелец регистрационного удостоверения (таблетки, ампулы). АО «ОЛАЙНФАРМ». Адрес: ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции.

050009 г. Алматы, пр. Абая 151/115, офис 807.

Телефон/факс 007 727 333 46 52.

Полную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

