

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ВЛИЯНИЕ ГИМАНТАНА НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА МЫШЕЙ С МФТП — ВЫЗВАННЫМ ПАРКИНСОНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И. Г. Капица, И. И. Кокшенев, Л. Н. Неробкова, Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина<sup>1</sup>

Однократное внутривнутрибрюшинное введение мышам линии С57В1/6 нейротоксина МФТП в дозе 30 мг/кг вызывает десинхронизацию ЭЭГ, уменьшение тета1-активности и рост бета-активности в диапазоне 15 – 30 Гц. Под действием субхронического введения нового противопаркинсонического препарата гимантана в инъекционной лекарственной форме в дозе 10 мг/кг мощность бета-осцилляций, вызванных введением МФТП, была менее выражена, а через 24 ч достоверно уменьшалась. Отмеченный эффект на фоне гимантана сохранялся на протяжении всего времени наблюдения.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; гимантан в инъекционной лекарственной форме; МФТП; ЭЭГ

### ВВЕДЕНИЕ

Гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид) — оригинальный отечественный препарат из группы производных адамантана, обладающий широким спектром антипаркинсонических эффектов. Препарат обладает поликомпонентными механизмами действия — дофаминергическим, антихолинергическим, имеет свойства низкоаффинного неконкурентного блокатора ионного канала глутаматных рецепторов NMDA подтипа, обратимого ингибитора моноаминоксидазы MAO-B, проявляет умеренную антирадикальную и иммунотропную активности [1].

Установлено, что гимантан в субстанции уменьшает основные проявления экспериментального МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома (ПС) у мышей линии С57В1/6 и крыс — олигокинезию, ригидность, тремор [2, 5]. Показана способность гимантана при субхроническом введении предотвращать развитие характерных для экспериментального паркинсонизма нарушений биоэлектрической активности головного мозга у крыс [3]. Получены клинические данные об эффективности гимантана в таблетированной лекарственной форме на ранних стадиях заболевания [6]. Установлена способность препарата в дозе 25 мг/кг уменьшать выраженность двигательных расстройств, в том числе тремора, при монотерапии у больных болезнью Паркинсона (БП), а также отмечена его хорошая переносимость и благоприятное действие на эмоциональные и личностные нарушения пациентов. Положительные клинические изменения на фоне действия гимантана у больных БП подтверждены данными электронейромиографии и ЭЭГ [4].

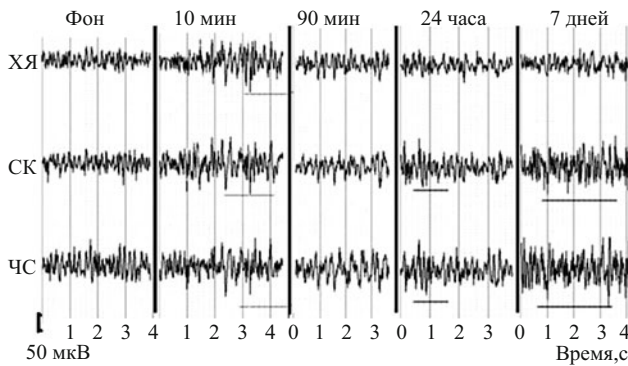
В ФГБУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН разработана инъекционная лекарственная форма гимантана эффективная на различных экспериментальных моделях ПС.

Целью работы было изучение влияния гимантана в инъекционной форме на ЭЭГ показатели мышей линии С57В1/6 с МФТП-вызванным ПС.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 24 самцах мышей линии С57В1/6 массой 24 – 28 г, полученных из питомника Столбовая (РАМН). ПС моделировали однократным системным введением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорида (МФТП) в дозе 30 мг/кг (Sigma-AldrichCompany) [14]. Для регистрации биоэлектрической активности в сенсорную зону коры (СК), хвостатое ядро (ХЯ) и черную субстанцию (ЧС) мозга мышей, наркотизированных этиламиналом-натрия (40 мг/кг внутривнутрибрюшинно), вживляли электроды, индифферентный электрод вживляли в носовую кость черепа [10]. Регистрацию электрической активности мозга проводили в экранированной камере в условиях свободного поведения мышей с использованием 16-канального нейрографа Нейросенсор (“Статокин”, Москва). Через 5 – 6 дней после операции и записи фоновой ЭЭГ животных делили на две группы по 12 мышей в каждой. Первая группа получала только МФТП в дозе 30 мг/кг, а вторая — гимантан в дозе 10 мг/кг (субхронически, внутривнутрибрюшинно), а затем, через 40 мин МФТП. Гимантан вводили в минимальной дозе, в которой была показана его активность на модели ПС [1]. Последующие записи в обеих группах проводили через 10 и 90 мин, 24 и 48 ч, и 7 дней после введения нейротоксина. Компьютерный и статистический анализ спектрально-когерентных характеристик, осуществлялся программой “BRAINSYS” (А. А. Митрофанов). Оценка степени из-

<sup>1</sup> Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина), ФГБУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.



**Рис. 1.** Электрограммы мышей C56Bl/6 после введения МФТП.

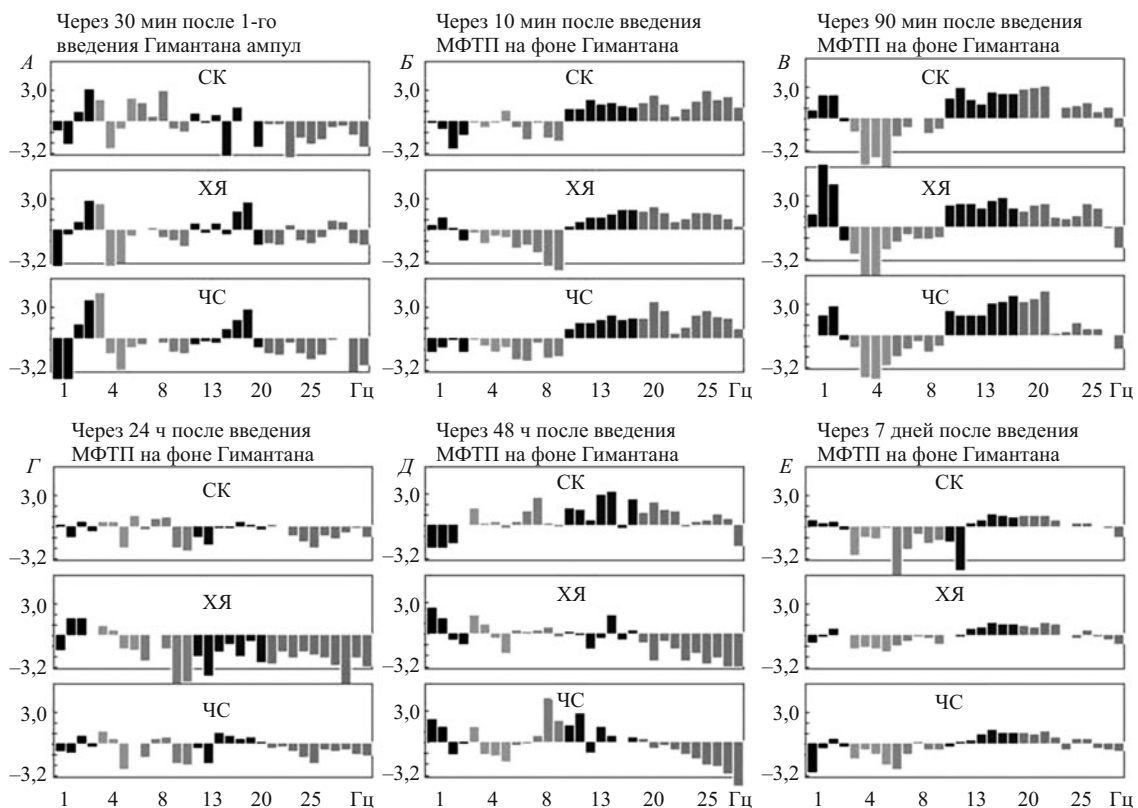
По оси ординат — амплитуда, мкВ; по оси абсцисс — время записи, с. СК — сенсомоторная кора, ХЯ — хвостатое ядро, ЧС — черная субстанция.

менения биоэлектрической активности мозга животных проводилась посредством внутригруппового сравнения показателей ЭЭГ на разных сроках после воздействия относительно фоновых значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что электрограммы intactных мышей носят дизритмичный характер с наличием быстрых и медленных волн в широком диапазоне частот (от 1,5 до 32 Гц), с амплитудой от 10 до 100 мкВ (рис. 1), в котором выделяются стандартные группы: дельта-, тета1-, тета2-, бета1-, бета2-частот (1–3,5; 4–7; 8–12; 13–20; 20–32 Гц, соответственно). В электрограммах отмечается более регулярная активность в диапазоне дельта (1,5–3,5 Гц) и тета-1 частот (4–6 Гц) (рис. 1). Характер фоновой биоэлектрической активности исследуемых структур не отличался от показателей, регистрирующихся у мышей в спокойном состоянии, в норме [8].

При введении МФТП в дозе 30 мг/кг в электрограммах хвостатого ядра, черной субстанции и коры мозга мышей появляется пароксизмальная активность в виде синхронных разрядов высокоамплитудных острых и медленных волн и пачкообразной бета-активности, которая через 90 мин ослабевает, сохраняя свою выраженность только в области черной субстанции. При этом пачкообразная бета-активность продолжает регистрироваться, но снижается общая амплитуда биоэлек-



**Рис. 2.** Спектральный анализ ЭЭГ мышей C56Bl/6 группы “Гимантан + МФТП”.

Автоспектры процентной мощности одного диапазона частоты в % от всего диапазона (сравнение по критерию Стьюдента двух связанных групп ЭЭГ файлов). Достоверность различий при  $p < 0,05$  при  $t > 2,8$ . По оси ординат — величина  $t$  Стьюдента со знаком ( $N1 - N2$ ), где  $N1$  — запись ЭЭГ на фоне гимантана 10 мг/кг внутрибрюшинно за 30 мин (A) и после введения МФТП: через 10 (B), 90 мин (C), 24 (D) и 42 ч (E) и 7 дней (E), а  $N2$  — фоновая запись.

По оси абсцисс: диапазоны частот, где области от 1–4 Гц — дельта, 5–8 Гц — тета1, 9–13 Гц — тета2, 14–20 — бета1, 21–30 Гц — бета2 — диапазоны.

СК — сенсомоторная кора, ХЯ — хвостатое ядро, ЧС — черная субстанция.

трической активности мозга. Через 24 ч в неокортексе и черной субстанции появляется разрядная бета-активность, которая еще более усиливается к 7 дню (рис. 1). Спектральный анализ ЭЭГ мышей на разных сроках отсроченности записи от момента введения нейротоксина выявил снижение мощности спектра в диапазоне тета1-частот и значимое стойкое увеличение мощности спектра в диапазоне бета1- и бета2-частот, а также тенденцию к росту отдельных частот тета2-диапазона. Возрастание осцилляций быстрых тета2- и бета-частот (10 – 30 Гц) в базальных ганглиях и коре больших полушарий при БП на сегодняшний день рассматривается как обязательный признак данной патологии [7, 15], сопровождающийся и вызываемый снижением уровня дофамина [9, 15].

Однократное введение гимантана в дозе 10 мг/кг вызвало смещение спектра мощности в диапазоне дельта- и тета-частот вправо (т.е. приводило к преобладанию быстрых волн в отмеченных диапазонах), наиболее выраженное в коре. При этом в хвостатом ядре и черной субстанции отмечалось снижение тета1-активности в области 5 – 6 Гц (рис. 2, А). На фоне однократного введения гимантана во всех изученных структурах мозга наблюдали снижение бета-осцилляций, более выраженное в области бета2-частот в структурах коры и черной субстанции (рис. 2, А).

Анализ электрограмм, полученных в течение первых двух часов после инъекции МФТП животным, предварительно получавшим гимантан, выявил изменения биоэлектрической активности структур мозга, характерные особенностям ЭЭГ мышей после введения одного нейротоксина. Так, через 10 мин после инъекции МФТП в ЭЭГ группы “Гимантан + МФТП” отмечается общее снижение мощности спектра тета-активности, наиболее выраженное в диапазоне тета2-частот и достигающее уровня значимости в структурах хвостатого ядра. Во всех структурах мозга регистрируется повышенная бета-активность, показатели отдельных волн которой (бета2-диапазон) достоверно выше фоновых значений (рис. 2, Б). Через 90 мин после введения МФТП на фоне гимантана происходит заметная перестройка биоэлектрической активности структур мозга мышей (рис. 2, В). Так, отмеченное ранее снижение активности в тета-диапазоне распространяется на все структуры и смещается в сторону тета1-волн (5 – 7 Гц). Одновременно регистрируется рост медленно-волновой активности (дельта-волн), наиболее выраженный в структурах коры и хвостатого ядра. Рост мощности быстро-волновой части спектра еще более усиливается во всех структурах, и распространяется на диапазон бета1-частот (13 – 22 Гц).

Спектральный анализ ЭЭГ животных группы “Гимантан + МФТП” через 24 ч после инъекции МФТП выявил полную реверсию спектральной мощности в области бета-диапазона во всех структурах, по сравнению с предыдущими записями (рис. 2, Г). Наиболее

выраженным уменьшение мощности спектра в диапазоне бета-волн (с превалированием изменений в крайне правой области) было в спектрограмме хвостатого ядра. В области хвостатого ядра также отмечалось достоверное снижение мощности спектра тета-частот, особенно выраженное в тета2-диапазоне (рис. 2, Г). Отмеченное снижение мощности спектра в бета-диапазоне в группе “Гимантан+МФТП”, сохранялось и в дальнейшем (запись через 48 ч после инъекции МФТП), всё более смещаясь в диапазон быстрых бета2-волн и охватывая области хвостатого ядра и черной субстанции (рис. 2, Д). На этом этапе эксперимента, в спектрограмме черной субстанции также регистрировался рост мощности единичных волн тета2-активности.

Спектральный анализ электрограмм черной субстанции и хвостатого ядра, записанных через 7 дней после введения МФТП в группе “Гимантан + МФТП”, не выявил значимых различий с показателями фоновой ЭЭГ (рис. 2, Е). В электрограммах сенсомоторной коры в этот период отмечено снижение мощности спектра в области тета-волн, достигающее достоверных отличий с фоновыми значениями лишь в области отдельных частот (4 – 5 Гц; 8 – 9 Гц). Возможно, отмеченное снижение в тета-диапазоне связано с уменьшением способности сенсомоторной коры к активации после воздействия нейротоксина и с увеличением синхронности между нейронами, что в экспериментах сочетается со снижением когнитивных способностей у животных [11].

Таким образом, субхроническое введение гимантана в ампулированной лекарственной форме уменьшило выраженность и продолжительность нарушений ЭЭГ мышей с МФТП-вызванным ПС. Препарат снизил патологическую бета-активность, появление которой связывают со снижением уровня дофамина в стриатуме и прогрессированием заболевания [9, 13]. Пароксизмальная активность ЭЭГ в диапазоне 10 – 30 Гц исчезает у пациентов с болезнью Паркинсона параллельно с брадикинезией на фоне лечения дофаминергическими препаратами [12]. На 7 день эксперимента на фоне гимантана наблюдается нормализация биоэлектрической активности мозга мышей с ПС, тогда как под влиянием нейротоксина, в эти сроки, разрядная бета-активность возрастает.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлена способность гимантана в инъекционной лекарственной форме уменьшать выраженность нарушений ЭЭГ у мышей C57Bl/6 с МФТП-вызванным паркинсоническим синдромом (ПС).

2. Оптимизирующее влияние гимантана в инъекционной форме на патологическую активность мозга мышей с ПС проявляется уже через сутки после начала лечения (на фоне 2-й инъекции). Уменьшается выраженность осцилляций в диапазоне быстрых тета2- и бета-частот — наиболее важных нарушений ЭЭГ.

3. На фоне 7-дневного введения гимантана в ампулированной лекарственной форме отличий в биоэлектрической активности структур мозга мышей с ПС, вызванным введением МФТП, по сравнению с фоновыми показателями не обнаружено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Вальдман, *Автореф. дисс. д-ра мед. наук*, Москва (2001).
2. Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 3 – 7 (1999).
3. Т. А. Воронина, Е. А. Вальдман, Л. Н. Неробкова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 7 – 10 (2004).
4. Е. А. Катунина, А. В. Петрухова, Г. Н. Авакян, и др., *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 6, 24 – 27 (2008).
5. Л. Н. Неробкова, Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(3), 3 – 6 (2000).
6. А. В. Петрухова, Е. А. Катунина, Г. Н. Авакян и др., *Сб. мат. XIV Российского национальн. конгресса “Человек и Лекарство”*, Москва (2008), с. 510.
7. P. Brown, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **17**(6), 656 – 664 (2007).
8. G. Buzsaki, D. L. Buhl, K. D. Harris, et al., *Neuroscience*, **116**, 201 – 211 (2003).
9. R. M. Costa, S. C. Lin, T. D. Sotnikova, et al., *Neuron*, **52**, 359 – 369 (2006).
10. K. B. J. Franklin, G: *Paxinos The mouse brain in stereotaxic coordinates. 2nd edition. New York, NY, Elsevier Science & Technology Books* (1997):120.
11. A. Galvan, T. Wichmann, *Clin. Neurophysiol.*, **119**(7), 1459 – 1474 (2008).
12. C. Hammond, H. Bergman, P. Brown, *Trends Neurosci.*, **30**(7), 357 – 364 (2007).
13. A. C. Kreitzer, *Annu. Rev. Neurosci.*, № 32, 127 – 147 (2009).
14. S. Przedborski, M. Vila, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 991, 189 – 198 (2003).
15. M. M. McCarthy, Moore-Kochlacs, X. Gu, et al., *PNAS.*, **108**(28), 11620 – 11625 (2011).

Поступила 23.12.12

## EFFECT OF HEMANTANE ON BIOELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN IN MICE WITH MPTP-INDUCED PARKINSON SYNDROME

I. G. Kapitsa, I. I. Kokshenev, L. N. Nerobkova, E. A. Val'dman, and T. A. Voronina

Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology,  
Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

A single intraperitoneal injection of MPTP neurotoxin (30 mg/kg) in C57BL/6 mice causes desynchronization of EEG with a decrease of theta-1 activity and a growth of beta activity in the interval of 15 – 30 Hz. Subchronic administration of the new antiparkinsonian drug hemantane (injection form) in a dose of 10 mg/kg makes the power of MPTP-induced beta oscillations less pronounced and leads to its reliable decrease within 24 h. This effect of hemantane administration was manifested during the entire period of observations.

**Keywords:** Parkinson disease; hemantane; injection form; MPTP; EEG