

УДК 616-092.9-12-073.7

DOI 10.31684/25418475-2021-4-108

ВЛИЯНИЕ ФЕНАЗЕПАМА НА АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИТМОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ У КРЫС

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

²Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

Кан А.В.¹, Приходько В.А.^{1,2}, Сысоев Ю.И.^{1,2,3,4}, Оковитый С.В.^{1,2}

Метод фармакоэлектроэнцефалографии (фармако-ЭЭГ) позволяет установить уникальный паттерн влияния разных классов веществ, в том числе и анксиолитических средств, на биоэлектрическую активность головного мозга. Данное исследование было проведено для изучения влияния феназепама на изменение средних амплитуд ритмов электрокортикограмм у крыс. Препарат вводили однократно внутривентрикулярно в дозе 1 мг/кг. В качестве представителя этой фармакологической группы был выбран феназепам, который, вызывая изменения биохимической активности мозга, усиливает ингибирующее действие γ -аминомасляной кислоты на передачу нервных импульсов, стимулируя бензодиазепиновые рецепторы и влияя на миндалевидный комплекс лимбической системы. Действие препарата оценивали методом фармако-ЭЭГ. В результате получили достоверные изменения средних амплитуд, α -, β -низкочастотного-ритма (β -НЧ-ритма), β -высокочастотного-ритма (β -ВЧ-ритма), δ -ритма.

Ключевые слова: электрокортикография, биоэлектрическая активность мозга, анксиолитические средства, доклинические исследования.

EFFECTS OF PHENAZEPAM ON THE AMPLITUDE CHARACTERISTICS OF ELECTROCORTICOGRAM RHYTHMS IN RATS

¹St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, St. Petersburg

²N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

³Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg

⁴I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

A.V. Kahn¹, V.A. Prikhodko^{1,2}, Yu.I. Sysoev^{1,2,3,4}, S.V. Okovityi^{1,2}

The method of pharmacoelectroencephalography (pharmaco-EEG) allows us to establish a unique pattern of the influence of different classes of substances, including anxiolytic agents, on the bioelectric activity of the brain. This research was conducted to study the effect of phenazepam on the change in the average amplitudes of rhythms on electrocorticoograms of rats. The drug was entered once intraperitoneally at a dose of 1 mg/kg. Phenazepam was chosen as a representative of this pharmacological group, which causes changes in the biochemical activity of the brain, enhancing the inhibitory effect of γ -aminobutyric acid on the transmission of nerve impulses, stimulating benzodiazepine receptors and affecting the amygdaloid complex of the limbic system. The effect of the drug was evaluated by the pharmaco-EEG method. This research shows how phenazepam affects the average amplitudes of rhythms on the rat electrocardiogram compared with the background recording. As a result, significant changes in the average amplitudes, α -, β -low-frequency rhythm (β -LF rhythm), β -high-frequency rhythm (β -HF rhythm), δ -rhythm was obtained.

Keywords: electroencephalography, brain electrical activity, anxiolytic agents, preclinical study.

Фармакоэлектроэнцефалография (фармако-ЭЭГ) - это направление, которое изучает воздействие лекарственных средств на центральную нервную систему путем анализа изменений параметров электроэнцефалограмм в ответ на введение вещества и находится на стыке фармакологии и электрофизиологии [1,2]. Использование фармако-ЭЭГ возможно не только в клинических исследованиях для поиска специфических биофизических корреля-

тивов фармакологических эффектов, но и в экспериментальных исследованиях, а также для определения и классификации психотропных веществ. С помощью современных технологий и доступных баз данных метод фармако-ЭЭГ позволяет как идентифицировать класс лекарственного вещества, так и определить спектр его воздействия на определенные нейромедиаторные системы и установить молекулярные мишени вплоть до подтипа рецептора [3]. Та-

ким образом, при введении диазепама, который модулирует активность рецепторов γ -аминомасляной кислоты, наблюдается увеличение мощности β -ритма и регистрируется увеличение амплитуды δ -ритма [4].

Целью данного исследования являлось изучение изменений средних амплитуд ритмов на электроэнцефалограммах крыс после однократного введения феназепама.

Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на 6 белых беспородных крысах самцах массой 250–300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ “Рапполово” (Ленинградская область).

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0.5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром 0.16 мм – для заземляющего электрода.

Перед проведением хирургической манипуляции предварительно животных наркотизировали раствором хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг. После подготовки поверхности черепа просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов). Далее осуществляли имплантацию крысам кортикографических электродов.

Координаты расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos и Watson [Paxinos, 213]. Регистрирующие электроды были равномерно и симметрично распределены по поверхности полушарий головного мозга. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе обеспечивали с использованием стоматологической пластмассы Виллакрил С (Zhermack, Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили анти-

септическую обработку швов, а также прилегающей области.

После оперативного вмешательства животных содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и корму в течение всего периода исследования. Сразу после операции для профилактики возникновения инфекции крысам вводили Бициллин-3 (500 ЕД/100 г, внутримышечно). Также во избежание обезвоживания на протяжении первых 3-х дней после операции крысам вводили подкожно физиологический раствор.

Запись электрокортикографической активности у животных осуществляли не ранее, чем через 7 дней после операции с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр-1 (Нейрософт, Россия. Регистрацию сигнала проводили одновременно с видеорегистрацией поведения в условиях домашней клетки при искусственном освещении. Запись осуществляли на протяжении 2 часов, из которых 30 минут составляла фоновая активность (до введения препарата или физиологического раствора) и 1,5 часа после инъекции. Для дальнейшего анализа отбирали два 60-секундных участка записи: непосредственно перед введением и спустя 20 минут после инъекции. Во время выбранных фрагментов электрокортикограмм животные находились в спокойном бодрствующем состоянии, при отсутствии локомоторной или исследовательской активности, а также груминга или скрэтчинга [5].

Испытуемый препарат вводили внутривентриально. Доза феназепама (ОАО «Новосибхимфарм», Россия) – 1 мг/кг. В качестве контроля вводили физиологический раствор в эквивалентном количестве (0,5 мл).

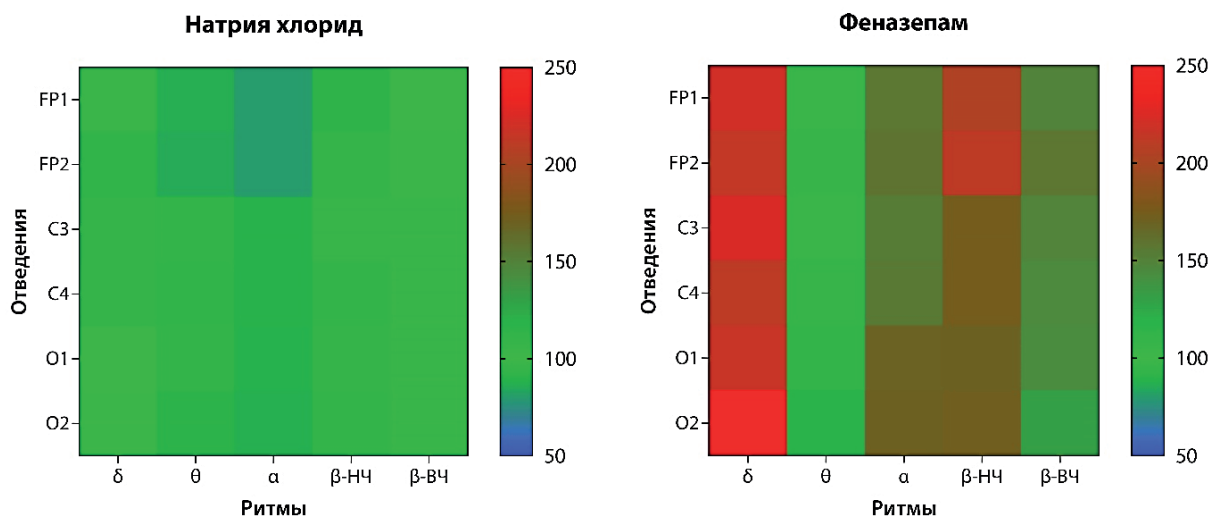


Рисунок 1 - Тепловая карта средних амплитуд ритмов на электроэнцефалограммах крыс, нормализованных относительно фоновой записи, после однократного введения феназепама (1 мг/кг) или натрия хлорида

Результаты

Феназепам в дозе 1 мг/кг увеличивал средние амплитуды α -ритма на 87,1% ($p < 0,01$), β -НЧ-ритма и β -ВЧ-ритма на 98,0% и 27,6% соответственно ($p < 0,01$ в обоих случаях), и δ -ритма на 102,9% ($p < 0,01$) по сравнению с фоновой записью. Также стоит отметить, что введение раствора феназепама не влияло на средние амплитуды θ -ритма в сравнении с фоновой активностью (рис. 1).

Заключение

Введение крысам феназепама в дозе 1 мг/кг привело к увеличению амплитуд δ -, α -, β -НЧ- и β -ВЧ-ритмов, но не влияло на амплитуду θ -ритма. Полученные данные согласуются с тем известным фактом, что в основном транквилизаторы вызывают усиление β -активности.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта Санкт-Петербургского государственного университета № 73025408 (Ю.С.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Каркищенко Н.Н. Психонитропизм лекарственных средств. М.: Медицина, 1993. 208 с.
2. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Межакадемическое издательство ВПК, 2007. 448 с.
3. Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat electroencephalogram. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3-4):178-186. DOI: 10.1159/000191124
4. Van Lier H., Drinkenburg W.H., Coenen A.M.L. Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*. 2004;47(2):1
5. Hansen IH, Agerskov C, Arvastson L, Bastlund JF, Sørensen HBD, Herrik KF. Pharmacoelectroencephalographic responses in the rat differ between active and inactive locomotor states. *Eur J Neurosci*. 2019 Jul;50(2):1948-1971.

References

1. Karkishchenko N.N. Psychonitropism of drugs. Moscow: Medicine, 1993. 208 p. (In Russ.)
2. Karkishchenko N.N. Alternatives of biomedicine. T. 2. Classics and alternatives of Pharmacotoxicology. Moscow: Interacademic Publishing House VPC, 2007. 448 p. (In Russ.)
3. Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat Electroencephalogram. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3-4):178-186. DOI: 10.1159/000191124

4. Van Lier H., Drinkenburg W.H., Coenen A.M.L. Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*. 2004;47(2):1

5. Hansen IH, Agerskov C, Arvastson L, Bastlund JF, Sørensen HBD, Herrik KF. Pharmacoelectroencephalographic responses in the rat differ between active and inactive locomotor states. *Eur J Neurosci*. 2019 Jul;50(2):1948-1971.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; и.о. младшего научного сотрудника лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург.

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 3060, +7 (999) 249-65-20

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Информация об авторах

Кан Александра Вениаминовна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

E-mail: kan.alexandra@pharminnotech.com

Сысоев Юрий Игоревич, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; научный сотрудник лаборатории нейропротезов Института трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет; старший научный сотрудник лаборатории нейромодуляции двигательных и висцеральных функций Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

E-mail: kan.alexandra@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; заведующий лабораторией направленной внутримозговой

доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Contact information

Author responsible for correspondence: Prikhodko Veronika Aleksandrovna, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy; Acting Associate Scientist of the Laboratory of Directed Intracerebral Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg. 197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, Lit. A
Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 3060, +7 (999) 249-65-20
E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Authors' information

Kahn Alexandra Veniaminovna, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, St. Petersburg
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, lit. A
E-mail: kan.aleksandra@pharminnotech.com

Sysoev Yuri Igorevich, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy; Researcher at the Laboratory of Directed Intracerebral Drug Delivery of the N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences; Researcher at the Laboratory

of Neuroprostheses at the Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University; Senior Researcher at the Laboratory of Neuromodulation of Motor and Visceral Functions at the I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, lit. A
E-mail: kan.aleksandra@pharminnotech.com

Okovityy Sergey Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy; Head of the Laboratory of Directed Intracerebral Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg.
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, Lit. A
E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 12.10.2021

Принята к публикации 15.11.2021

Для цитирования: Кан А.В., Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В.

Влияние феназепама на амплитудные характеристики ритмов электрокортикограмм у крыс. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 108-111.

Citation: Kahn A.V., Prikhodko V.A., Sysoev Yu.I., Okovityy S.V. Effects of phenazepam on the amplitude characteristics of electrocorticogram rhythms in rats. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 108-111. (In Russ.)