

ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-37-41

НЕКОНКУРЕНТНЫЙ БЛОКАТОР КАНАЛОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ — ГИМАНТАН ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЭТАНОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕ НЕПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС

Л. Г. Колик*, А. В. Надорова, В. А. Крайнева, Е. А. Вальдман¹

От 50 до 80 % лиц с расстройствами, связанными с злоупотреблением этанола, испытывают легкие или тяжелые когнитивные нарушения. В настоящее время отсутствует однозначное мнение относительно степени, в которой дефицит памяти может восстанавливаться после полного отказа от этанола. Оригинальный лекарственный препарат для лечения болезни Паркинсона гимантан обладает комплексным механизмом действия, включающим блокаду ионных каналов глутаматных рецепторов NMDA-подтипа. Целью исследования была оценка влияния гимантана на функцию непространственной памяти у молодых крыс, подвергнутых острому действию этанола, а также у взрослых крыс, потреблявших раствор этанола в течение 30 недель, на фоне алкогольной депривации. Для оценки функции памяти использовали тест «Распознавание нового объекта». Установлено, что гимантан (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 2 раза с интервалом в 9 ч) не влияет на нарушения памяти, вызванные острым введением этанола. Гимантан (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 7 дней) восстанавливает индуцированное хроническим потреблением этанола нарушение непространственной памяти у взрослых крыс, повышая индекс дискриминации ($p < 0,001$) и индекс распознавания ($p < 0,001$) нового объекта. Кроме того, гимантан при субхроническом введении увеличивает изученные показатели памяти у интактных взрослых крыс ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют рассматривать возможность применения гимантана в комплексной терапии коморбидной патологии алкогольной зависимости и когнитивно-мнестических расстройств.

Ключевые слова: гимантан; этанол; нарушение памяти; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленными исследованиями подтверждается негативное влияние этанола на когнитивные функции. Нарушения разных форм обучения и памяти регистрируются при острой и хронической интоксикации и сохраняются на фоне краткосрочной и длительной отмены этанола. Некоторые изменения являются необратимыми. Когнитивные расстройства регистрируются у 50 % больных алкоголизмом, 29 % случаев деменции связаны с употреблением этанола [16]. В настоящее время отсутствует однозначное мнение относительно степени, в которой когнитивные нарушения могут восстанавливаться после прекращения употребления этанола лицами, страдающими алкогольной зависимостью.

Этанол нарушает функции ГАМК_A- и глутаматных NMDA-рецепторов в гиппокампе, ингибирует клеточные сигнальные каскады и процесс длительной потенциации, необходимые для обучения и памяти [13, 15].

Антагонисты NMDA-рецепторов рассматриваются как перспективные лекарственные средства (ЛС) для ослабления токсических эффектов этанола, алкогольной зависимости и снижения проявлений синдрома отмены. Неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов мемантин, основным показанием к применению которого является болезнь Альцгеймера, широко изучается в качестве ЛС для ослабления проявлений последствий алкоголизма. По данным экспериментальных исследований, мемантин снижает индуцированное этанолом увеличение количества NMDA-рецепторов в клетках гиппокампа [14], ослабляет нарушения поведения и пространственной памяти, вызванные воздействием этанола в неонатальный период [10]. У пациентов с алкогольной зависимостью мемантин ослабляет влечение к этанолу [11] и используется для лечения деменции, развивающейся при хроническом его потреблении [8].

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основе структуры аминокислоты разработанное новое оригинальное ЛС, применяемое при болезни Паркинсона — гимантан. В фармакологическом профиле гимантана выявлено антидепрессивное и противотре-

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

* e-mail: lgkolik@mail.ru

— группы “Контроль” ($n = 10$) и “Гимантан” ($n = 9$). Крысам группы “Этанол” ($n = 9$) вводили воду, группы “Этанол Гимантан” ($n = 9$) — гимантан (20 мг/кг) в течение 7 дней. Крыс помещали в установку для адаптации после последней инъекции. Схема эксперимента представлена на рис. 2.

Для оценки обучения и памяти использовали тест “Распознавание нового объекта”, который отражает непространственную память на характеристики объектов и основан на естественном стремлении грызунов в первую очередь исследовать новый объект вместо уже знакомого. В первой фазе эксперимента крыс на 5 мин помещали для адаптации в экспериментальную установку, представляющую собой “открытое поле” со сторонами 60 см × 60 см, высотой 50 см. Во второй фазе в течение 5 мин животных знакомили с объектами. В установке размещали два одинаковых предмета (A1 и A2) — закрытые цилиндрические коробки из пищевого пластика — в противоположных углах поля на расстоянии 15 см от боковых стенок и фиксировали общее время обследования каждого из предметов. В третьей фазе на место знакомого предмета (A1) помещали новый (B), который отличался по форме, цвету и материалу и представлял собой закрытую металлическую коробку из пищевой жести кубической формы. В течение 5 мин фиксировали время, которое животное уделяло новому объекту (T_n) и знакомому объекту (T_f). Исследование объектов определялось как обнюхивание, ощупывание или ориентация носом на объект на расстоянии 2 см. Случайное соприкосновение с предметами не засчитывалось как обследование и заинтересованность.

Индекс дискриминации (DI) вычисляли по формуле: $(T_n - T_f)/(T_n + T_f)$, индекс распознавания (RI) вычисляли по формуле: $T_n/(T_n + T_f)$, где T_n — время изучения нового объекта (B), T_f — время изучения знакомого объекта (A2).

Статистическую обработку данных производили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением критерия Дункана. Критический уровень значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент 1. Острое введение этанола после знакомства с объектами во второй фазе эксперимента приводило к снижению времени обследования объектов, как “старого”, так и “нового”, при тестировании. Гимантан не предотвращал нарушения памяти, вызываемые этанолом. В группе “Этанол Гимантан” общее время обследования объектов было несколько выше, однако различий по времени изучения знакомого и незнакомого объектов не было. Индекс распознавания в группах “Этанол” и “Этанол Гимантан” был ниже нуля, что указывает на отсутствие распознавания “нового” объекта, большее время изучения “старого” объекта и свидетельствует о нарушении сохранения и вос-

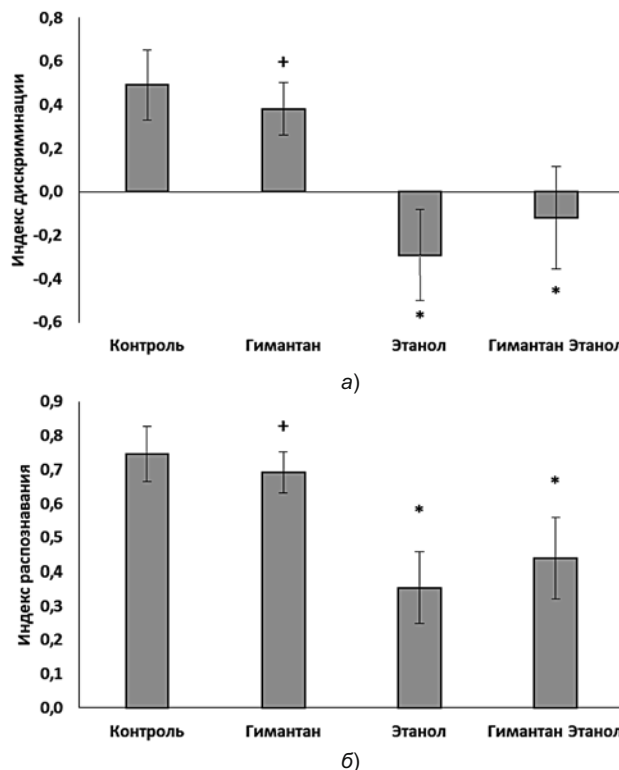


Рис. 3. Влияние гимантана на индекс дискриминации и индекс распознавания в тесте “Распознавание нового объекта” у молодых крыс, подвергнутых острому действию этанола ($M \pm SEM$):

a — Индекс дискриминации. ANOVA $F(3, 37) = 4,0233, p = 0,01421, * — p < 0,05$ по отношению к группе “Контроль”, + — $p < 0,05$ по отношению к группе “Этанол” согласно критерию Дункана; *б* — Индекс распознавания. ANOVA $F(3, 37) = 4,0233, p = 0,01421, * — p < 0,05$ по отношению к группе “Контроль”, + — $p < 0,05$ по отношению к группе “Этанол” согласно критерию Дункана.

произведения памятного следа. В группе животных, которым вводили только гимантан, показатели поведения не отличались от группы контроля. Время обследования “нового” объекта было выше, чем “старого”, индексы дискриминации и распознавания — значимо выше, чем в группе “Этанол” (рис. 3, *a, б*).

В проведенном исследовании установлено, что острое 2-кратное введение этанола сразу после обучения вызывало выраженные нарушения непространственной рабочей памяти крыс в тесте “Распознавание нового объекта” при тестировании (фаза 3), по сравнению с контрольной группой, что указывает на нарушения сохранения и воспроизведения информации, полученной до воздействия этанола (фаза 2). Гимантан при 2-кратном введении не оказывал защитного влияния на эффект этанола в отношении сохранения памятного следа.

Острое воздействие этанола вызывает значительные нарушения в структурах головного мозга (ГМ), в том числе, в гиппокампе, отвечающем за функции обучения и памяти [12]. Механизм действия этанола включает снижение высвобождения глутамата, снижение ак-

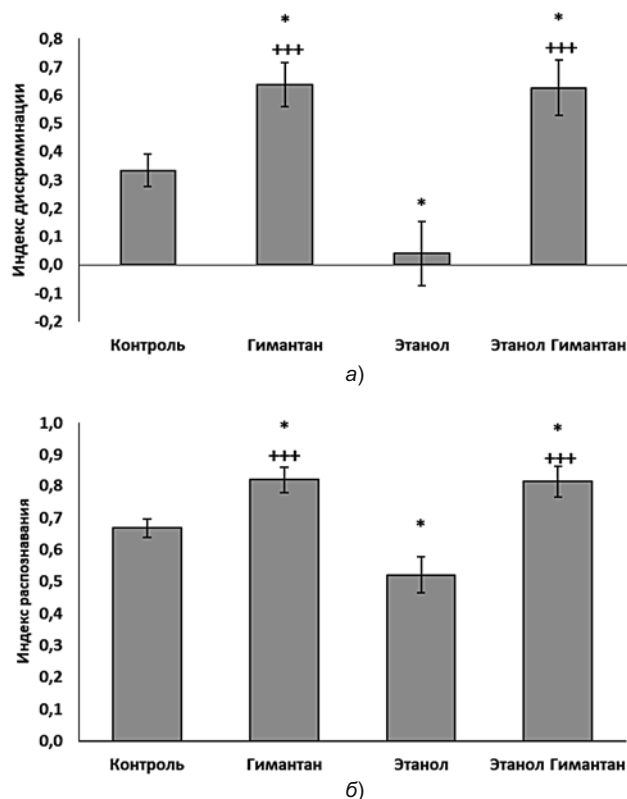


Рис. 4. Влияние гимантана при субхроническом введении на индекс дискриминации и индекс распознавания в тесте “Распознавание нового объекта” на фоне отмены хронического потребления этанола у взрослых крыс ($M \pm SEM$):

a — Индекс дискриминации. ANOVA $F(3, 33) = 10,186, p = 0,00007, *$ — $p < 0,05$ по отношению к группе “Контроль”, $+++$ — $p < 0,001$ — по отношению к группе “Этанол” согласно критерию Дункана; *b* — Индекс распознавания. ANOVA $F(3, 33) = 10,186, p = 0,00007, *$ — $p < 0,05$ по отношению к группе “Контроль”, $+++$ — $p < 0,001$ по отношению к группе “Этанол” согласно критерию Дункана. Число животных в группах 9 – 10.

тивности NMDA-рецепторов и усиление ГАМК_A-опосредованных процессов, что приводит к ингибированию нейрональной активности [12, 15]. Этанол снижает эффективность холинергической передачи и усиливает дофаминергические процессы в разных областях ГМ, в том числе, в полосатом теле [9]. Гимантан при остром введении оказывает дофаминпозитивное действие [1], блокирует NMDA-рецепторы [2, 3]. Возможно, однонаправленность эффектов гимантана и этанола на дофамин- и глутаматергическую систему при совместном остром введении объясняет неспособность гимантана ослабить влияние этанола на память. Следует отметить, что гимантан не вызывал нарушения памяти и не потенцировал эффект этанола.

Эксперимент 2. На фоне отмены хронического потребления этанола у взрослых крыс развивались выраженные нарушения памяти. При тестировании на 9 день эксперимента установлено, что крысы группы “Этанол” не выделяли “новый” объект и характеризовались значительно сниженным индексом распознавания ($p < 0,05$) и дискриминации ($p < 0,05$) “нового”

объекта, по сравнению с контрольной группой (рис. 4, *a, б*).

Гимантан улучшал память, нарушенную длительным потреблением и отменой этанола. Животные группы “Этанол Гимантан” уделяли значительно больше времени “новому” объекту, значения индексов распознавания и дискриминации “нового” объекта были выше, чем в группе “Этанол” ($p < 0,001$) и в группе “Контроль” ($p < 0,05$) (рис. 4, *a, б*).

В группе не получавших этанол крыс, которым в течение 7 дней до обучения вводили гимантан, индексы распознавания и дискриминации “нового” объекта также были выше, чем в группе “Контроль” ($p < 0,05$) (рис. 4, *a, б*).

У взрослых крыс, включенных в эксперимент после длительной алкоголизации на фоне отмены этанола, выявлены значительные нарушения распознавания “нового” объекта при тестировании (фаза 3). При использованной схеме эксперимента можно предполагать негативное воздействие длительной алкоголизации на процессы запоминания, сохранения и воспроизведения памятного следа, развивающееся на фоне отмены. Гимантан при субхроническом введении до обучения в дозе 20 мг/кг, в которой он проявлял активность на экспериментальных моделях паркинсонизма и алкогольной зависимости, улучшал когнитивные функции как длительно алкоголизированных крыс, так и крыс, не подвергавшихся воздействию этанола.

При хроническом употреблении алкоголя происходит компенсаторное повышение экспрессии NMDA-глутаматных рецепторов. Отмена этанола приводит к значительному повышению чувствительности нейронов к повреждающему действию глутамата. Механизмы глутаматной эксайтотоксичности рассматриваются как основные в развитии индуцированной этанолом нейродегенерации и нарушений функций центральной нервной системы. Хроническое воздействие этанолом также приводит к гиперпродукции активных форм кислорода, ослаблению систем антиоксидантной защиты, что вызывает окислительный стресс в нейронах гиппокампа. Кроме этого, этанол вызывает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и развитие нейровоспаления [15]. Гимантан обладает свойствами низкоаффинного неконкурентного блокатора каналов NMDA-рецепторов. Кинетика связывания гимантана, как и мемантина, обеспечивает быстрое освобождение канала рецептора при физиологической активации, то есть предотвращение избыточной активности глутамата может достигаться при сохранении его нормальной активности, абсолютно необходимой для процессов обучения и памяти [3]. В спектре фармакологической активности гимантана обнаружена антиоксидантная и противовоспалительная активность [4, 5]. Возможно, за счет этих механизмов гимантан способствовал улучшению показателей непространственной памяти в тесте “Распознавание нового объекта” не только на фоне отмены длительного потребления этанола, но и у

взрослых неалкоголизированных крыс. Полученные результаты согласуются с ранее полученными данными о способности гимантана препятствовать развитию когнитивных нарушений у крыс на модели ранней “домоторной” стадии болезни Паркинсона [4] и позволяют рассматривать возможности применения гимантана в комплексной терапии коморбидной патологии алкогольной зависимости и когнитивно-мнестических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Гимантан (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 2 раза с интервалом в 9 ч) не оказывает влияния на нарушение памяти в тесте “Распознавание нового объекта”, вызванное острым введением этанола, у молодых крыс.

2. Гимантан (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 7 дней) восстанавливает индуцированное хроническим потреблением этанола нарушение непространственной памяти у взрослых крыс, повышая индекс дискриминации ($p < 0,001$) и индекс распознавания ($p < 0,001$) “нового” объекта.

3. Гимантан (20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 7 дней) улучшает показатели обучения и памяти – индекс дискриминации ($p < 0,05$) и индекс распознавания ($p < 0,05$) “нового” объекта — у интактных взрослых крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. А. Абаимов, И. А. Зимин, В. С. Кудрин, Г. И. Ковалев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(1), 64 – 67 (2009).
2. Н. А. Воронина, О. Ю. Лисина, И. А. Красильникова и др., *Нейрохимия*, **38**(1), 3 – 13 (2021).

3. М. В. Елшанская, А. И. Соболевский, Е. А. Вальдман, Б. И. Ходоров, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **64**(1), 18 – 21 (2001).
4. Е. А. Иванова, И. Г. Капица, А. В. Непоклонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(10), 12 – 15 (2013).
5. Е. А. Иванова, И. Г. Капица, Н. Н. Золотов и др., *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **3**, 9 – 12 (2016).
6. Л. Г. Колик, А. В. Надорова, С. Б. Середенин, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **164**(8), 177 – 183 (2017).
7. А. В. Непоклонов, И. Г. Капица, Е. А. Иванова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **11**, 3 – 7 (2012).
8. Y. Cheon, J. Park, K. H. Joe, D. J. Kim, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **11**, 971 – 983 (2008); doi: 10.1017 / S1461145708008663 /
9. R. Clarke, L. Adermark, *Neural Plasticity*, 2015, ID814567, 11 (2015); doi: 10.1155 / 2015 / 814567.
10. N. M. Idrus, N. N. H. McGough, M. J. Spinetta, et al., *Neurotoxicol. Teratol.*, **33**, 444 – 450 (2005); doi: 10.1016 / j.ntt.2011.04.004.
11. E. M. Krupitsky, O. N. Neznanova, D. Masalov, et al., *Am. J. Psychiatry*, **164**, 519 – 523 (2007); doi: 10.1176 / appi.ajp.164.3.519.
12. S. Kumar, P. Porcu, D. F. Werner, et al., *Psychopharmacol.*, **205**, 529 – 564 (2009); doi: 10.1007 / s00213-009-1562-z.
13. M. G. Kutlu, T. J. Gould, *Learn Mem.*, **23**(10), 515 – 533 (2016); doi: 10.1101 / lm.042192.116.
14. J. M. Maler, H. Esselmann, J. Wiltfang, et al., *Brain. Res.*, **1052**, 156 – 162 (2005).
15. R. G. Mira, C. Tapia-Rojas, M. J. Pérez, et al., *Drug Alcohol Depend.*, **1**, 205, 107628 (2019); doi: 10.1016 / j.drugalcdep.2019.107628.
16. J. Rehm, O. S. M. Hasan, O. S. M., S. E. Black, et al., *Alzheimer's Res. and Therapy*, **11**(1), (2019); doi: 10.1186 / s13195-018-0453-0.

Поступила 11.04.22

NON-COMPETITIVE CHANNEL BLOCKER OF NMDA RECEPTORS HEMANTANE RESTORES ETHANOL-INDUCED NON-SPATIAL MEMORY DISTURBANCE IN ADULT RATS

L. G. Kolik*, A. V. Nadorova, V. A. Krayneva, and E. A. Valdman

Research Zakusov Institute of Pharmacology, Baltiyskaya ul., 8, Moscow, 125315 Russia

* e-mail: lgkolik@mail.ru

From 50 to 80% of people with alcohol abuse disorders experience mild or severe cognitive impairment. Nowadays, there is no consensus regarding the extent to which memory deficits can be restored after complete withdrawal of alcohol. The original drug for the treatment of Parkinson's disease, hemantane, has a complex mechanism of action, including the blockade of ion channels of the NMDA subtype glutamate receptors. The aim of the study was to assess the effect of hemantane on non-spatial memory in young rats subjected to acute ethanol exposure, as well as in adult rats withdrawn from chronic (for 30 weeks) consumption of ethanol solution. The memory function was assessed using the “Novel object recognition” test. It was found that hemantane (20 mg/kg, intraperitoneally, 2 times with an interval of 9 hours) does not affect memory impairment caused by acute administration of ethanol. Hemantane (20 mg/kg, intraperitoneally, 7 days) reversed chronic ethanol consumption-induced non-spatial memory impairment in adult rats by increasing the discrimination index ($p < 0.001$) and novel object recognition index ($p < 0.001$). In addition, hemantane after subchronic administration increased the estimated memory parameters in intact adult rats ($p < 0.05$). The results obtained testify the possibility of using hemantane in the complex therapy of comorbid pathology of alcohol dependence and cognitive-mnestic disorders.

Keywords: hemantane; ethanol; memory impairment; rats.