

КОМБИНИРОВАННАЯ БЛОКАДА NMDA И GLUR1 AMPA РЕЦЕПТОРОВ ЭФФЕКТИВНО УСТРАНЯЕТ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ

И. Н. Абдурасулова, С. Е. Сердюк, В. Е. Гмиро¹

Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) развивался на 11 – 12 день после инокуляции энцефалитогенной смеси у 94 % самок крыс контрольной группы. У большинства контрольных крыс преобладало тяжелое и длительное течение ЭАЭ (средний кумулятивный индекс 25,6, средняя продолжительность болезни 15,8 дня). Курсовое введение блокатора NMDA-рецепторов мемантина в дозах 10 и 20 мг/кг предупреждало развитие ЭАЭ у 10 % крыс, а у крыс, заболевших ЭАЭ (в среднем на 12 – 13-й день после введения энцефалитогенной смеси) незначительно уменьшало тяжесть и длительность неврологических нарушений, поскольку лишь в 1,4 – 1,5 раза, по сравнению с контролем, уменьшало средний кумулятивный индекс и длительность течения болезни. Смешанный блокатор NMDA и GluR1 AMPA рецепторов ИЭМ-1913 при курсовом введении в дозе 0,1 – 1 мг/кг предупреждал развитие ЭАЭ у 23 – 25 % крыс. У заболевших крыс, получавших ИЭМ-1913 в максимальной дозе 1 мг/кг, ЭАЭ развивался только после окончания курса введения препарата (на 19 – 20-й день), протекал кратковременно (не более 5 дней) и в легкой форме (средний кумулятивный индекс — 8,3). Высокая эффективность ИЭМ-1913 у крыс с ЭАЭ связана, по-видимому, с его нейропротекторным и противовоспалительным действием, обусловленным, с одной стороны, комбинированным блоком NMDA и GluR1 AMPA рецепторов мозга, а с другой — уменьшением проницаемости ГЭБ для энцефалитогенных Т-лимфоцитов вследствие блокады NMDA рецепторов в ГЭБ.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, ГЭБ, цитокины, энцефалитогенные Т-лимфоциты, нейродегенерация, воспаление, олигодендроциты, миелин, аутоиммунный, глутамат, NMDA, AMPA, мемантин, ИЭМ-1913

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз у человека является тяжелым аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием, поражающим людей трудоспособного возраста и ведущим к быстрой инвалидизации [8].

Общепризнанной моделью рассеянного склероза (РС) является экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) у лабораторных животных, поскольку он имеет сходные с рассеянным склерозом клинические проявления и патогенетические механизмы [8, 11]. Характерными признаками этих заболеваний является увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), воспаление в ЦНС, а также последующая демиелинизация нервных волокон и гибель нейронов [8, 9, 13, 15].

Современная противовоспалительная, иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия рассеянного склероза у человека, а также ЭАЭ у крыс, недостаточно эффективна, так как не устраняет токсичес-

кое поражение нейронов и глиальных клеток, а также не предотвращает процессы демиелинизации в ЦНС [12, 13, 15].

Основную роль в токсическом поражении нейронов, миелина и особенно миелинпродуцирующих клеток — олигодендроцитов играет глутамат, образующийся в большом количестве в мозге под влиянием провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) и энцефалитогенных Т-лимфоцитов, индуцирующих воспаление в ЦНС при рассеянном склерозе и ЭАЭ [1, 3, 6, 9 – 11, 14].

Как известно, на нейронах экспрессируются рецепторы NMDA и GluR1 AMPA-типа, на олигодендроцитах и аксонах — преимущественно GluR1 AMPA рецепторы, а на клетках, формирующих ГЭБ — в основном рецепторы NMDA-типа [1, 6, 7, 9 – 11]. Причиной глутаматной эксайтотоксичности является массивное поступление Ca²⁺ внутрь нейронов и олигодендроцитов через Ca²⁺-проводящие каналы глутаматных рецепторов NMDA и GluR1 AMPA типов [1, 6, 7, 9 – 11, 13]. Важную роль в индукции воспаления при РС и ЭАЭ играет также повышение проницаемости ГЭБ для энцефалитогенных Т-лимфоцитов и цитокинов, вызванное активацией NMDA-рецепторов в клетках,

¹ Отдел нейрофармакологии им. С. В. Аничкова (руководитель — чл.-корр. РАМН Н. С. Сапронов); Физиологический отдел им. И. П. Павлова (руководитель — проф. В. М. Клименко) ГУ Института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. акад. Павлова, 12.

формирующих ГЭБ, под действием эндогенного глутамата [1, 4, 9 – 11, 15].

Блокаторы каналов NMDA рецепторов мемантин и МК-801 (дизоциллин, (+)-5-метил-10,11-дигидро-5Н-добензо[а, d]циклопентен-5,10-имин) уменьшают тяжесть и длительность течения ЭАЭ у крыс, так как ослабляют дегенерацию нейронов головного и спинного мозга, вызванную токсическим действием глутамата на NMDA-рецепторы нейронов, а также уменьшают воспаление в ЦНС вследствие снижения проницаемости ГЭБ для цитокинов и Т-лимфоцитов [1, 4, 9, 10]. Тем не менее, даже в максимальных дозах NMDA блокаторы, как правило, не предотвращают развитие демиелинизации спинного и головного мозга, а также лишь частично устраняют неврологические нарушения у крыс с ЭАЭ, что, вероятно, связано с их неспособностью уменьшать глутаматную дегенерацию олигодендроцитов и миелина, вызванную активацией AMPA-рецепторов [7, 9, 11].

Установлено, что блокаторы глутаматных рецепторов AMPA-типа NBQX и GYKI 52488 способны препятствовать демиелинизации мозга, а также значительно эффективнее, чем NMDA блокаторы, устраняют неврологические нарушения у мышей и крыс с ЭАЭ [11, 13, 15]. Однако AMPA блокаторы практически не влияют на развитие воспаления в ЦНС у крыс, больных ЭАЭ, в связи с тем, что они не уменьшают проникновение цитокинов и энцефалитогенных Т-лимфоцитов через ГЭБ, нарушенный вследствие активации именно NMDA (а не AMPA) рецепторов в ГЭБ эндогенным глутаматом [6, 9 – 11, 13].

Можно ожидать, что комбинированный блок NMDA- и AMPA-рецепторов нейронов, миелина и олигодендроцитов в ЦНС, а также блокада NMDA-рецепторов в ГЭБ-формирующих клетках, уменьшающая проницаемость ГЭБ, будут более эффективно подавлять неврологические нарушения у животных с ЭАЭ, чем блокада только одного из двух типов глутаматных рецепторов.

Нами синтезировано адамантан-содержащее соединение бис-аммониевой структуры с тетраметиленовой цепью между атомами азота (ИЭМ-1913). В экспериментах на срезах гиппокампа ИЭМ-1913 равноэффективно блокирует NMDA- и GluR1 AMPA-рецепторы [2]. Соответствующие значения EC_{50} для ИЭМ-1913 составили 30 мкм для обоих типов активности.

Цель настоящей работы — сравнительная оценка эффективности применения селективного блокатора NMDA-рецепторов мемантина и смешанного блокатора NMDA и GluR1 AMPA-рецепторов ИЭМ-1913 при ЭАЭ у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на самках крыс Вистар массой 170 – 190 г (питомник Рапполово). Животных содержали в стандартных условиях со световым режи-

мом 12 ч — день, 12 ч — ночь, при температуре воздуха 20 – 22° С, по 4 – 5 особей в одной клетке со свободным доступом к еде и воде. ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инокуляцией энцефалитогенной смеси (ЭГС) в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) из расчета 100 мг гомогената гомологичного спинного мозга; 0,2 мл ПАФ (содержание убитых микобактерий 5 мг/мл) и 0,2 мл физиологического раствора на животное. ЭГС вводили в основание хвоста под легким эфирным наркозом в объеме 0,4 мл [5].

Исследуемые вещества вводили крысам внутрибрюшинно в объеме 1 мл со 2-го по 16-й день после индукции ЭАЭ (латентная фаза + клиническая фаза до окончания пика заболевания), один раз в сутки. Животным контрольной группы (с индуцированным ЭАЭ) инъецировали аналогичный объем физиологического раствора. Ежедневно в течение 30 дней (средняя продолжительность ЭАЭ) животных взвешивали и оценивали их неврологический статус. Регистрировали время начала заболевания, его продолжительность и тяжесть неврологических нарушений, которую оценивали в баллах по клиническому индексу.

Клинический индекс (КИ) определяли по выраженности и распространенности неврологических проявлений: мышечная слабость одной конечности — 0,5 балла, парез — 1 балл, паралич — 1,5 балла. При поражении нескольких конечностей баллы суммировали. Отсутствие видимых нарушений принимали за 0 баллов, в случае летального исхода — 6 баллов. Животных с КИ = 0,5 – 1,5 балла считали легко болеющими; КИ = 2 – 2,5 балла — средней тяжести; КИ = 3 – 4 балла — тяжелое течение ЭАЭ; КИ = 4,5 – 6 — очень тяжелое течение ЭАЭ.

Для интегративной оценки тяжести течения ЭАЭ для каждой крысы рассчитывали кумулятивный индекс, представляющий сумму индивидуальных клинических индексов за весь период болезни.

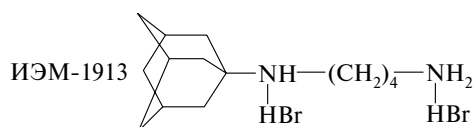
Всего использовано 78 крыс, которые были разделены на 6 групп (контроль, мемантин 10 и 20 мг/кг, ИЭМ-1913 0,1, 0,3 и 1 мг/кг).

Для оценки эффективности нейропротекторного действия исследуемых веществ на модели ЭАЭ для каждой группы животных рассчитывали следующие показатели: 1) продолжительность латентного периода ЭАЭ у заболевших крыс; 2) общее число заболевших и тяжело больных крыс (в % от числа крыс в группе); 3) средний клинический индекс на пике заболевания; 4) средний кумулятивный индекс болезни; 5) средняя продолжительность заболевания. Все показатели сравнивались с соответствующими показателями животных контрольной группы (с индуцированным ЭАЭ, но без введения препаратов).

Для сравнительного анализа клинического и кумулятивного индекса у тестируемых животных и контрольной группы крыс был использован непараметрический тест Манна-Уитни. Для оценки достоверности различия числа (в %) тяжело больных крыс по сравне-

нию с контролем был использован тест Фишера, а для оценки продолжительности латентного периода ЭАЭ и длительности течения ЭАЭ у тестируемых групп крыс по сравнению с контролем был использован *t*-критерий Стьюдента.

Соединение ИЭМ-1913 [N-(4-аминобутил)-1-аминоадамантан дигидробромид] синтезирован в НИИ экспериментальной медицины, мемантин (3,5-диметил-1-аминоадамантан гидрохлорид) получен от фирмы "Sigma".



РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инокуляция гомогената гомологичного спинного мозга в ПАФ вызывает у 93,8 % крыс (контрольная группа) развитие неврологических нарушений с распределением по тяжести неврологических нарушений: 18,7% — легко болевшие животные (КИ = 0,5 – 1,5 балла); 12,5 % — животные средней тяжести заболевания (КИ = 2 – 2,5 балла), 31,5 % — тяжело болевшие животные (КИ = 3 – 4 балла), 31,5 % — животные с очень тяжелым течением заболевания (КИ = 4,5 – 6 балла). У 6,2 % крыс заболевание окончилось летально.

Первые признаки ЭАЭ у животных контрольной группы проявляются через $11 \pm 1,3$ дней (продолжительность латентного периода ЭАЭ) после индукции, а пик заболевания наблюдается на 12 – 14 день и длится $4,5 \pm 0,41$ дня. На пике ЭАЭ у контрольных крыс отмечается высокий (2,2 балла) усредненный клинический индекс (таблица). У 63 % крыс контрольной группы заболевание протекает с развитием параличей конечностей и нижней половины тела (клинический индекс на пике болезни — от 3 до 6 баллов). Средняя длительность ЭАЭ в контрольной группе составляет

$15,8 \pm 1,9$ дней, а средний кумулятивный индекс — 25,6 баллов (таблица).

Ранее было установлено, что блокаторы NMDA-рецепторов МК-801 и мемантин даже в максимально переносимых дозах существенно не увеличивают латентный период болезни, а лишь частично ослабляют неврологические нарушения у крыс с ЭАЭ [7, 9, 11]. В наших экспериментах курсовое введение мемантина (со 2-го по 16-й день после инокуляции энцефалитогенной смеси) в высоких дозах (10 и 20 мг/кг) предупреждает развитие ЭАЭ только у 10 % крыс с легким течением ЭАЭ, а у остальных крыс существенно не влияет на продолжительность латентного периода ЭАЭ (заболевание развивается на 1 – 1,5 дня позже, чем в контрольной группе), таблица. Мемантин в обеих дозах лишь незначительно (в 1,2 – 1,3 раза) уменьшает клинический индекс на пике заболевания (с 2,2 до 1,8 – 1,7, таблица), а также в 1,4 – 1,45 раза снижает кумулятивный индекс (с 25,6 до 17,5 – 17,8, таблица) по сравнению с контрольной группой крыс. У животных, получавших мемантин, на 4 – 5 дней (в 1,4 – 1,5 раза) снижается продолжительность заболевания по сравнению с контролем (таблица).

Следовательно, курсовое введение мемантина крысам с тяжелым и среднетяжелым течением ЭАЭ практически не увеличивает латентный период болезни, а также не снижает существенно тяжести неврологических нарушений во время пика болезни (у 50 – 60 % крыс развиваются параличи) и только незначительно уменьшает продолжительность течения ЭАЭ. Таким образом, настоящие эксперименты подтверждают ранее сделанные выводы о том, что блокада только NMDA-рецепторов мозга недостаточно эффективна как для профилактики, так и для лечения ЭАЭ [6, 9, 11], поскольку у большинства исследуемых крыс она ведет лишь к небольшому уменьшению тяжести и длительности заболевания, перевода ЭАЭ из тяжелой формы в среднетяжелую.

Влияние курсового введения мемантина и ИЭМ-1913 на тяжесть неврологических нарушений, латентный период и продолжительность экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) у крыс

Вещество	Доза, мг/кг	Число заболевших животных, %		Длительность латентного периода ЭАЭ у заболевших крыс, дни ²	Средний клинический индекс на пике ЭАЭ, баллы ³	Средний кумулятивный индекс, баллы ³	Длительность ЭАЭ, дни ²
		всего	тяжело ¹				
Физиологический раствор		93,8	63	$11,0 \pm 1,3$	2,2	25,6	$15,8 \pm 1,9$
Мемантин	10	89,9	55,6	$12,1 \pm 1,5$	1,8	17,8	$11,2 \pm 1,5$
	20	89,9	33,3	$13,0 \pm 1,6$	1,71	17,5	$10,4 \pm 1,4$
ИЭМ-1913	0,1	75	62	$12,5 \pm 1,7$	1,9	16,3	$10,7 \pm 1,0$
	0,3	77	44	$11,6 \pm 1,2$	1,25 ^a	14,3	$8,7 \pm 0,95^a$
	1	75	25 ^c	$19,5 \pm 1,8^a$	1 ^a	8,1 ^b	$5,2 \pm 0,6^b$

Примечание. ¹ Тест Фишера. ² Тест Стьюдента. ³ Непараметрический тест Манна-Уитни. Различия достоверны по сравнению с контролем: ^a — $p < 0,05$, ^b — $p < 0,02$, ^c — $p = 0,08$.

Курсовое введение смешанного блокатора NMDA и GluR1 AMPA рецепторов ИЭМ-1913 уже в минимальной дозе (0,1 мг/кг) полностью предотвращает развитие ЭАЭ у 25 % животных с легким течением болезни (таблица). У остальных крыс введение препарата в указанной дозе лишь незначительно уменьшает тяжесть и длительность течения ЭАЭ: клинический индекс на пике болезни снижается всего в 1,15 раза (с 2,2 до 1,9, таблица), кумулятивный индекс уменьшается в 1,6 раза (с 25,6 до 16,3, таблица), а длительность течения ЭАЭ — в 1,47 раза (с 15,8 до 10,7, таблица) по сравнению с контрольной группой животных.

Повышение дозы препарата в 3 раза (до 0,3 мг/кг) устраняет летальные исходы, полностью предупреждает развитие ЭАЭ у 23 % крыс, а также снижает число тяжело больных животных до 44 %, однако практически не увеличивает латентный период ЭАЭ (таблица). ИЭМ-1913 в дозе 0,3 мг/кг сильнее уменьшает выраженность неврологических нарушений, так как в 1,7 раза уменьшает клинический индекс на пике болезни (с 2,2 до 1,25, $p < 0,05$, таблица), а также в 1,8 раза уменьшает средний кумулятивный индекс болезни (с 25,6 до 14,3; таблица). В указанной дозе ИЭМ-1913 достоверно (в 1,9 раза) укорачивал продолжительность заболевания (с 15,8 до 8,3 дней, $p < 0,05$, таблица).

Наибольшая эффективность ИЭМ-1913 наблюдалась при использовании препарата в дозе 1 мг/кг. В указанной дозе ИЭМ-1913 полностью предупреждал развитие ЭАЭ у 25 % крыс. Только в этой группе наблюдалась тенденция к уменьшению числа тяжело больных крыс с 62,5 % до 25 % по сравнению с контролем ($p = 0,08$, таблица). Заболевание у крыс начиналось только после завершения курса введения препарата (латентный период 19,5 дней, таблица), протекало кратковременно (5,2 дня; таблица) и в основном в легкой форме (клинический индекс на пике болезни 1,0, $p < 0,05$, таблица, кумулятивный индекс — 8,1, $p < 0,05$, таблица).

Таким образом, в дозе 1 мг/кг ИЭМ-1913 частично или полностью предупреждает развитие ЭАЭ у 100 % крыс, а также наиболее эффективно, в 2,8–3,2 раза, уменьшает тяжесть и длительность течения ЭАЭ у заболевших крыс. Селективные AMPA блокаторы существенно не увеличивают латентный период у крыс с тяжелым течением ЭАЭ [11, 13], следовательно, ИЭМ-1913 значительно превосходит не только мемантин, но и AMPA блокаторы как средство для предотвращения развития ЭАЭ или снижения его тяжести.

Полученные данные свидетельствуют о том, что высокая эффективность ИЭМ-1913 на модели ЭАЭ у крыс обусловлена, вероятно, его нейропротекторным и противовоспалительным действием, обусловленным, с одной стороны, комбинированным блоком NMDA- и GluR1 AMPA-рецепторов мозга, а с другой — уменьшением проницаемости ГЭБ (следствие бло-

кады NMDA-рецепторов в ГЭБ) для энцефалитогенных Т-лимфоцитов и токсических молекул.

Лекарственные препараты данного типа, обладающие комбинированной NMDA и GluR1 AMPA блокирующей активностью, можно рассматривать как новое поколение высокоэффективных нейропротекторных и противовоспалительных средств для лечения и профилактики рассеянного склероза, а также других демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) развивается на 11–12-й день после инокуляции энцефалитогенной смеси у 94 % крыс контрольной группы. У большинства контрольных крыс преобладает тяжелое и длительное течение ЭАЭ (средний кумулятивный индекс 25,6, средняя продолжительность болезни 15,8 дня).

2. Курсовое введение NMDA блокатора мемантина в дозах 10 и 20 мг/кг предупреждает развитие ЭАЭ у 10 % крыс, а у крыс, заболевших ЭАЭ (в среднем на 12–13-й день после введения энцефалитогенной смеси) незначительно уменьшает тяжесть и длительность неврологических нарушений.

3. Смешанный блокатор NMDA- и GluR1 AMPA-рецепторов ИЭМ-1913 при курсовом введении в дозе 0,1–1 мг/кг предупреждает развитие ЭАЭ у 23–25 % крыс. У заболевших крыс, получавших ИЭМ-1913 в максимальной дозе 1 мг/кг, ЭАЭ развивается только после окончания курса введения препарата (на 19–20-й день), протекает кратковременно (не более 5 дней) и в легкой форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Н. Абдурасулова, Ю. Л. Житнухин, В. Е. Гмиро, В. М. Клименко, *Ж. клин. патофизиол.*, № 1, 29–32 (2004).
2. Л. Г. Магазаник, К. В. Большаков, С. Л. Буддакова и др., *Рос. физиол. ж.*, **86**(9), 1138–1151 (2000).
3. I. N. Abdurasulova, Y. L. Zhitnukhin, V. E. Gmiro, and V. M. Klimenko, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **15**(Suppl. 2), S252 (2005).
4. C. Bolton and C. Paul, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **282**, 397–402 (1997).
5. A. L. Degano and G. A. Roth, *J. Neurosci. Res.*, **59**(2), 283–290 (2000).
6. Y. Gilgun-Sherki, H. Panet, E. Melamed, and D. Offen, *Brain Res.*, **989**(2), 196–204 (2003).
7. C. Matute, E. Alberdi, M. Domercq, et al., *Trends Neurosci.*, **24**(4), 224–230 (2001).
8. T. Owens, *Curr. Opin. Neurol.*, **16**(3), 259–265 (2003).
9. C. Paul and C. Bolton, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**(1), 50–57 (2002).
10. C. Paul, G. S. Scott, M. J. Barbour, et al., *Biochem. Soc. Trans.*, **25**(2), 167S (1997).
11. D. Pitt, P. Werner, and C. S. Raine, *Nat. Med.*, **6**(1), 67–70 (2000).
12. J. Schmidt, R. Gold, L. Schonrock, et al., *Brain.*, **123** (pt.7), 1431–1441 (2000).

13. T. Smith, A. Groom, B. Zhu, and L. Turski, *Nat Med.*, **6**(1), 62 – 66 (2000).
14. J. L. Takahashi, F. Giuliani, C. Power, et. al., *Ann. Neurol.*, **53**(5), 588 – 595 (2003).
15. P. Werner, D. Pitt, and C. S. Raine, *J. Neural. Transm. Suppl.*, **60**, 375 – 385 (2000).

Поступила 06.03.07

COMBINED BLOCKADE OF GLUR1 AMPA AND NMDA RECEPTORS EFFECTIVELY ELIMINATES NEUROLOGICAL DISORDERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

I. N. Abdurasulova, S. E. Serdyuk, and V. E. Gmiro

Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376, Russia

The experimental allergic encephalomyelitis (EAE) developed on the 11 – 12th day after inoculation of encephalitogenic mixture in 96% of female Wistar rats in the control group. In the majority of control rats, severe EAE with a long duration of action prevailed (average cumulative index, 25.6; average duration of illness, 15.8 days). A course of NMDA-antagonist memantine administration in a doze of 10 and 20 mg/kg prevented the development of EAE in 10% of rats. In rats with EAE (on the average, 12 – 13 days after the administration of encephalitogenic mixture) the drug slightly reduced the severity and duration of neurological disorder: the average cumulative index and duration of illness decreased by a factor of 1.4 – 1.5 in comparison to the control. The antagonist of NMDA and GluR1 AMPA receptors, IEM-1913, upon a course of administration in a doze of 0.1 – 1 mg/kg prevented the EAE development in 23 – 25% of rats. In the rats with EAE treated with IEM-1913 in the maximum doze (1 mg/kg), the EAE developed only after completion of the course of drug administration (on the 19 – 20th day), proceeded quickly (no more than 5 days), and in the easy form (average cumulative index. 8.3). High efficacy of IEM-1913 administration in rats with EAE is apparently connected with its neuroprotective and antiinflammatory action, which is related, on the one hand, to a combined block of NMDA and GluR1 AMPA of receptors in brain and, on the other hand, to a reduction of the permeability of BBB for encephalitogenic T-lymphocytes owing to the blockade of NMDA receptors in BBB.