

УДК 615.214

Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Фарзалиев Т.Н.

Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН (г. Москва)

Неробкова Л.Н

Учреждение Российской академии медицинских наук

*Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова РАМН
(г. Москва)*

ВЛИЯНИЕ ПАНАВИРА НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММУ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА *

S. Stovbun, D. Safronov, T. Farzaliev

N.N. Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences (Moscow)

L. Nerobkova

*Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences V.V. Zakusov Scientific
Research Institute of Pharmacology Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

INFLUENCE PANAVIR ON ELECTROENCEPHALOGRAM OF HUMAN BRAIN

Аннотация. Изучено влияние интраназального введения панавира (200 мкг/0,2 мл) на ЭЭГ здоровых добровольцах в условиях слепого парного исследования. Плацебо и панавир вводили попеременно с интервалом в 30 дней, не информируя испытуемых о характере вводимого вещества. ЭЭГ регистрировали до и через 10 и 120 мин, а также через 24 ч после введения веществ. Выявлены определенные различия в эффектах панавира и плацебо. Через 10 мин после введения плацебо отмечается кратковременное увеличение мощности спектра ЭЭГ в диапазоне тета- и - бета-волн, через 2 ч отмечалось снижение мощности спектра в тета- и бета-диапазонах, а через 24 ч - лишь снижение мощности спектра в тета- диапазоне. Характерным признаком влияния панавира на ЭЭГ является, наблюдаемое через 2 ч, устойчивое снижение мощности спектра в узких диапазонах бета-активности, отмечаемое в течение всего времени наблюдения. и усиление альфа - ритма в затылочных отделах коры через 24 ч после введения панавира, что может свидетельствовать о нормализации ЭЭГ в этот период.

Ключевые слова: плацебо, панавир, биопотенциалы, ЭЭГ, спектры мощности

Abstract. The effect of intranasal Panavir (200 mcg / 0.2 ml) administration on the EEG of healthy volunteers was investigated in a blind paired study. Panavir and placebo were injected alternately with intervals of 30 days without informing the persons about the nature of the injected substance. EEG was recorded before and after 10 and 120 minutes and 24 hours after the substance treatment. Some differences in the Panavir and placebo effects were revealed. 10 min after the introduction of short-term placebo indicated an increase in EEG power spectrum in the range of theta- and beta-waves, 2 hours later - a decrease of spectral power in theta- and beta- bands, and 24 hours - only a reduction of spectral power in the theta-range. The feature of the Panavir EEG effect which is observed after 2 hours is a steady decline in spectral power in a narrow range of beta-activity noted during the observation time, and increased alpha-rhythm in occipital cortex 24 h after Panavir injection which may indicate that normalization of the EEG in this period.

Key words: placebo, Panavir, biopotentials, EEG, power spectra

Одним из важнейших вопросов при разработке методов контроля за состоянием организма и коррекции его патологических состояний является понимание закономерностей нейро-иммунных взаимодействий. В настоящее время совокупность экспериментальных и клинических данных свидетельствует о функциональном единстве этих систем [3; 20]. Экспериментально установлено, что нейроны коры, мозжечка, определенные отделы гиппокам-

* © Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Фарзалиев Т.Н., Неробкова Л.Н

пальной извилины, гипоталамуса содержат специфические рецепторы к цитокинам, которые, в свою очередь, способны регулировать выход нейромедиаторов и эффективность их рецепторов, изменять метаболизм катехоламинов в ЦНС [3; 7; 14].

Наличие на моноцитах, макрофагах и лимфоцитах рецепторов к различным нейромедиаторам (адреналину, серотонину, глутамату, ацетилхолину), нейропептидам (эндорфину, веществу Р) и гормонам (глюкокортикоидам) является структурной основой модулирующего влияния нервной системы на иммунную регуляцию [3; 10; 5; 15; 21]. По-видимому, ЦНС осуществляет связь с периферическими отделами организма посредством двух основных механизмов, каждый из которых приводит к активации регуляторных факторов в отношении врожденных или адаптивных иммунных реакций. Первый путь включает активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Показано, что гормональные факторы, выделяющиеся в результате активации данной системы стресса, оказывают прямое влияние в отношении клеток иммунной системы [18]. Второй путь предполагает вовлечение симпатической нервной системы и выброс катехоламина норадреналина, нейропептида Y, эндогенных опиатов, аденозина и аденозин 5-трифосфата, которые также оказывают прямое влияние на иммунные клетки [16]. Кроме этого, другие нейропептиды, такие, как кальцитонин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, субстанция Р выделяются нервными окончаниями в пределах лимфоидных тканей, оказывая модулирующие эффекты на иммунную систему [17; 19]. Приведенные выше данные свидетельствуют о существовании эффективной обратной связи интегральных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной), обеспечивающей наличие стационарных и автоколебательных состояний иммунитета, а также механизмов переключения.

Многосторонность нейро-иммунных взаимодействий, отчасти может косвенно объяснять тот факт, что некоторые лекар-

ственные средства, отнесенные к фармако-терапевтической группе противовирусных или иммуномодулирующих препаратов, обнаруживают более широкий фармакологический профиль, в частности проявляют нейротропные или психотропные эффекты. Так, например амантадин в пилотных клинических исследованиях рассматривали в качестве противовирусного средства, а широкое медицинское применение он нашел как антипаркинсонический препарат. Анксиолитик и ноотроп мексидол помимо психотропных эффектов обладает иммуотропными свойствами [4].

В данном аспекте определенный интерес представляет российский противовирусный и иммуномодулирующий препарат широкого спектра антивирусного действия панавир (Panavir[®]). Активной субстанцией **панавира** является растительный полисахарид, полученный из столонов растения *Solanum tuberosum* и относящийся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. В клинической практике панавир показан при вирусных инфекциях у пациентов с нормальной или ослабленной иммунной системой при герпесвирусных инфекциях, при клещевом энцефалите и его неврологических осложнениях, при лечении опоясывающего лишая. При лечении вирусных инфекций и их осложнений, сопровождающихся болевым синдромом, пациенты указывали на исчезновение болевых ощущений уже после первых приемов препарата. Эти данные явились основанием для более широкого изучения нейротропных свойств противовирусного и иммуномодулирующего препарата панавир в эксперименте, в ходе которого были установлены его анальгетические и антипаркинсонические свойства [4; 6]. При клиническом применении препарата были установлены нейропротективные свойства панавира, проявляющиеся в способности препарата улучшать функции зрительного нерва и сетчатки при дистрофической патологии.

При изучении различных функциональных состояний ЦНС перспективным пред-

ставляется электроэнцефалографический (ЭЭГ) подход, устраняющий разрыв между данными микроаналитических исследований и результатами анализа физиологического. Роль ЭЭГ исследований при анализе реакции организма на различные воздействия, в том числе при введении фармакологических веществ, за последние два десятилетия значительно возросла, что можно объяснить увеличением объема информации о механизмах генерации биоэлектрических потенциалов на молекулярно-клеточном уровне и связи ритмической осцилляторной активности мозга с метаболическими и физико-химическими процессами в нервных клетках. Однако данных о влиянии иммуномодуляторов на биоэлектрическую активность мозга немного и, в основном, они касаются исследований при развитии экспериментальной или клинической патологии.

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния интраназального введения панавира на биоэлектрическую активность головного мозга здоровых испытуемых добровольцев в условиях контролируемого слепого парного исследования.

1. Материалы и методы исследования

Проводилось плацебо-контролируемое слепое парное исследование, при котором каждый испытуемый получал и панавир, и физиологический раствор. Исследование проведено на 10 здоровых испытуемых, возраст которых составлял от 25 до 47 лет.

Панавир использовался интраназально в терапевтической дозе 200 мкг в физиологическом растворе (0,2 мл) путем закапывания. В качестве плацебо использовали эквивалентный объем раствора. Каждому испытуемому попеременно вводили плацебо и панавир с интервалом в 30 дней, не информируя о характере вводимого вещества.

Регистрацию ЭЭГ проводили в стандартных условиях: в затемненной и защищенной от электропомех комнате. Испытуемый располагался в удобном кресле, в положении

сидя, с закрытыми глазами. Использовался монополярный способ регистрации ЭЭГ с ушным электродом в качестве референтного; 16 активных электродов располагались в соответствии с международной системой Джаспера «10-20», с охватом основных зон поверхности головы. Запись ЭЭГ велась в состоянии расслабленного бодрствования. Использовались 21-канальный нейрограф «Нейро-КМ», работающий на базе IBM-PC с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3. ЭЭГ регистрировали до введения веществ (фоновая запись) через 10 и 120 минут, а также через 24 часа после введения. Анализировали изменения мощности спектров в диапазоне тета-, альфа-, бета-частот (в % от общей мощности спектра).

Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «BRAINSYS». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и ее визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот от 32 до 1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; спектральный анализ ЭЭГ и статистическую обработку полученных результатов.

Достоверность различий автоспектров процентной мощности от всего диапазона ЭЭГ, регистрируемых до и после введения веществ, определяли по критерию Стьюдента для двух связанных групп ЭЭГ файлов. (Мумрофанов А.А. программа «BRAINSYS», <http://www.aha.ru/-statokyn>).

2. Результаты исследования

В испытаниях приняли участие 10 добровольцев в возрасте от 25 до 47 лет. Визуальный анализ фоновой электроэнцефалограммы, зарегистрированной до приема препаратов, позволил распределить испытуемых по характеру и типу ЭЭГ на 2 группы:

1 - испытуемые с хорошо выраженным, модулированным альфа-ритмом, с отчетливыми регионарными особенностями – 5 человек;

2 - испытуемые с фрагментарным и слабо модулированным альфа-ритмом и неотчетливыми региональными различиями – 5 человек.

У всех испытуемых, независимо от выраженности альфа-ритма, отмечалось наличие ирритативных знаков или слабо выраженной пароксизмальной активности в виде синхронных билатеральных групп тета-волн или острых альфа-волн. Однако, несмотря на индивидуальные различия, фоновая электроэнцефалограмма, регистрируемая до применения препарата, отмечалась в пределах возрастной нормы.

Эффекты плацебо на показатели ЭЭГ в различные временные интервалы после введения

При визуальном анализе ЭЭГ в различные временные интервалы после введения плацебо (10 минут, 2 часа и 24 часа) не удалось выявить четких различий в характере изме-

нений биоэлектрической активности мозга испытуемых.

Статистический анализ изменений мощности спектра показал, что через 10 минут после введения плацебо отмечается увеличение мощности спектра биоэлектрической активности в диапазоне тета-волн (4-7 кол/с) и бета-волн в диапазоне 13-14 кол/с, однако через 2 часа эти изменения не сохранялись. В этот период времени отмечалось снижение мощности спектра в тета- и бета-диапазонах. Через 24 часа после введения плацебо отмечалось лишь снижение мощности спектра в диапазоне 5-7 кол/с. (рис. 1).

2.2. Влияния интраназального введения панавира в терапевтической дозе на биоэлектрическую активность головного мозга здоровых испытуемых

При попарном сравнении двух связанных групп ЭЭГ-файлов, зарегистрированных до и через 10 минут после интраназального

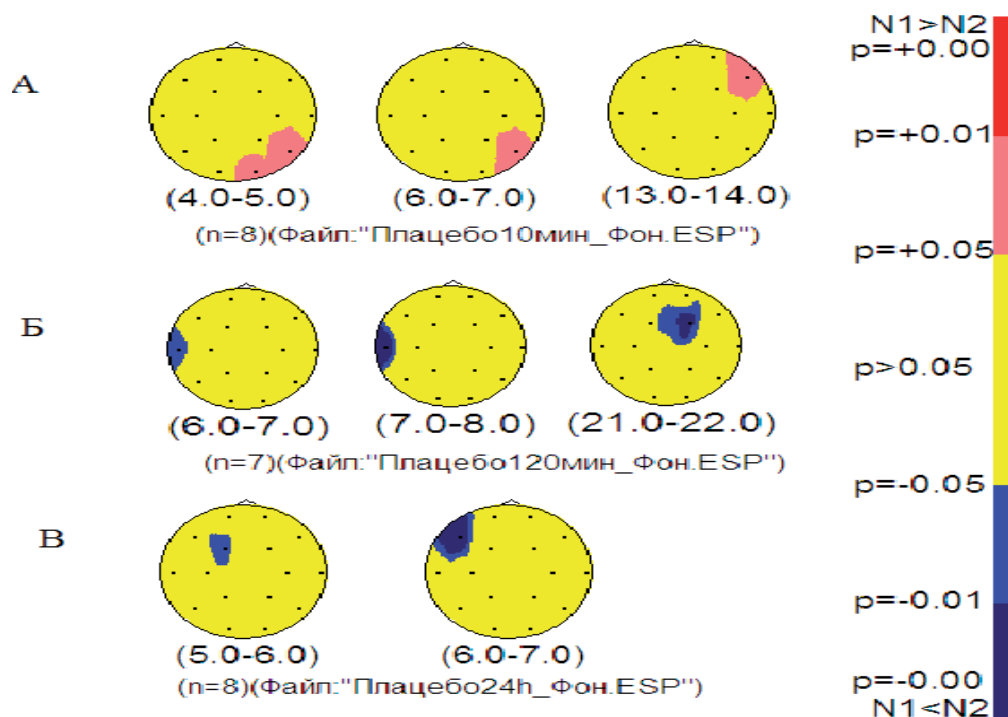


Рис. 1. Изменение автоспектров процентной мощности (% от всего диапазона волн на фоне введения плацебо.

Уровень значимости p со знаком (двусторонний) $N1-N2$, где $N1$ - данные: А - через 10 минут; Б - 2 часа; В - 24 часа после введения плацебо, соответственно; $N2$ - фон. Выведены только значимые различия.

введения панавира в терапевтической дозе показано достоверное увеличение альфа-активности в узком диапазоне (10-11 Гц), преимущественно в височно-центральных отделах левого полушария и снижение бета1- и бета2-частот в узких диапазонах во всех отведениях с преобладанием в лобно-височных отделах левого полушария (рис. 2).

Через 2 часа после введения панавира во всех отведениях отмечалось снижение мощности спектра бета 1- и бета 2- и тета-частот и усиление мощности спектра альфа-активности. Однако уровня достоверности эти различия достигали лишь в узких диапазонах частот (рис. 3).

Отмеченный ранее характер изменений биоэлектрической активности в диапазоне бета- и тета-частот остался неизменным и через 24 часа после интраназального введения панавира в терапевтической дозе, а усиление мощности спектра в диапазоне альфа-частот достигало достоверных различий в затылоч-

ных отделах правого полушария, т. е. в зоне нахождения «классического зрительного или «бергерровского» альфа-ритма».

Можно отметить, что изменения мощности спектра в бета1-диапазоне по локализации и частотной представленности наблюдаемые через 24 часа не отличались от изменений, регистрируемых через 2 часа после интраназального введения панавира в терапевтической дозе. Тогда как достоверные изменения в бета2-диапазоне через 24 часа отмечались лишь в области 23-27 кол/с, что свидетельствует о сужении изменяемых частот бета 2-диапазона по сравнению с 2 часами (рис. 4).

Проведенные исследования выявили определенные различия в эффектах панавира и плацебо. Через 10 минут и после введения плацебо отмечалось увеличение мощности спектра биоэлектрической активности в диапазоне тета-активности (6-7 кол/с) и бета-активности (13-14 кол/с) в передних отделах коры, что можно объяснить ответом

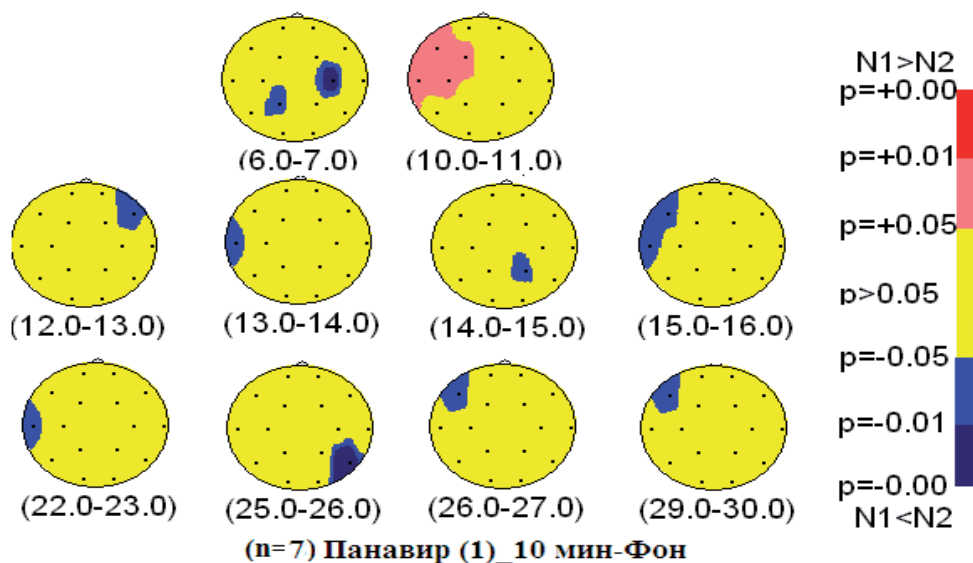


Рис. 2. Изменение автоспектров процентной мощности (% от всего диапазона волн) через 10 минут после однократного интраназального введения панавира.

А) Парное сравнение по критерию Стьюдента двух связанных групп ЭЭГ-файлов. Величина t-Стьюдента со знаком (N1-N2); Б) уровень значимости p со знаком (двусторонний) N1-N2, где N1- данные через 10 минут после введения панавира, N2 – фон. Выведены только значимые различия.

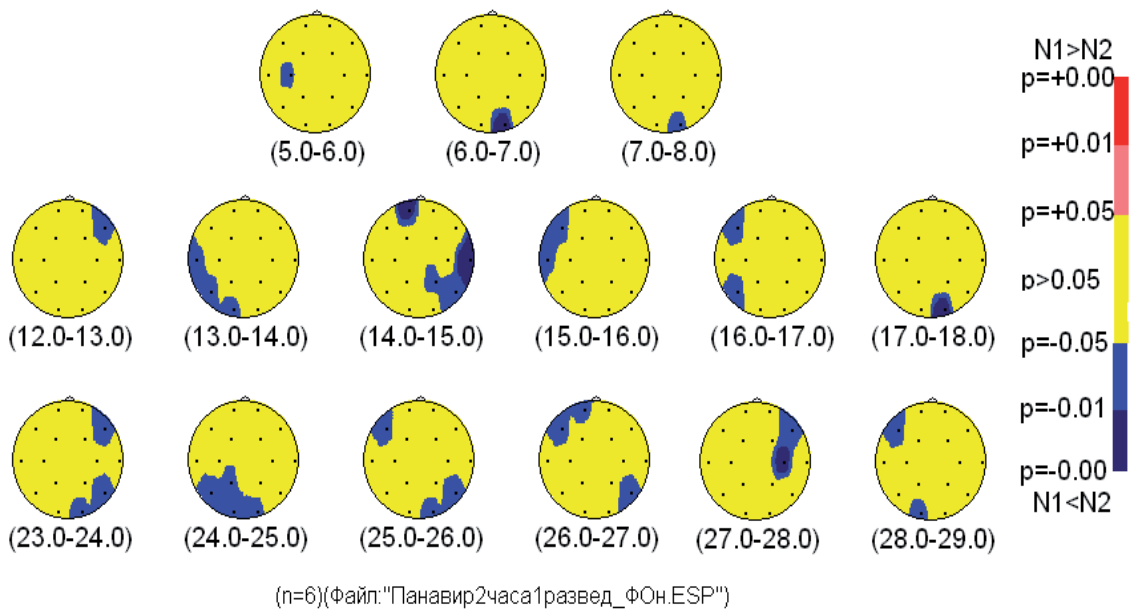


Рис. 3. Изменение автоспектров процентной мощности (% от всего диапазона волн) через 2 часа после однократного интраназального введения панавира.

А) Попарное сравнение по критерию стьюдента двух связанных групп ЭЭГ-файлов. Величина t-Стьюдента со знаком (N1-N2); Б) уровень значимости p со знаком (двусторонний) N1-N2, где N1- данные через 2 часа после введения панавира, N2 – фон. Выведены только значимые различия.

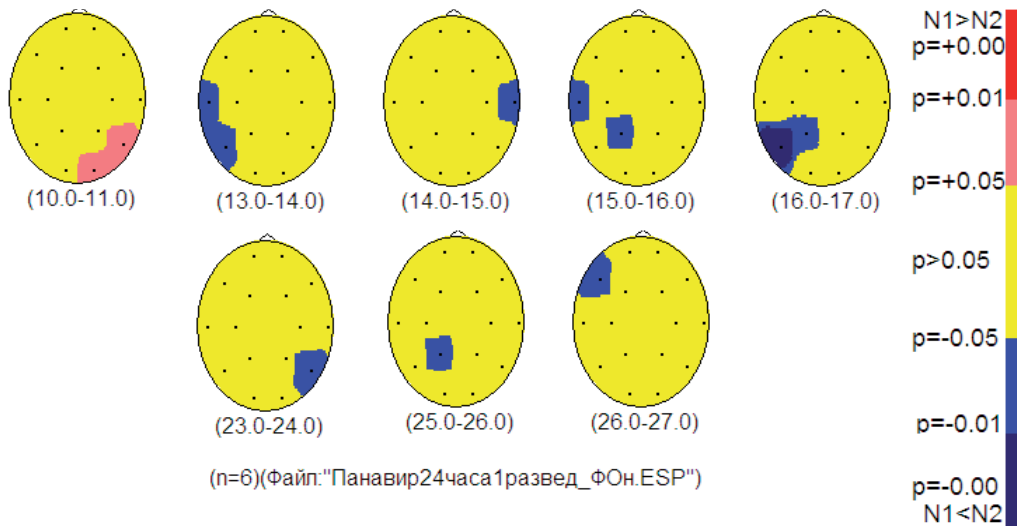


Рис. 4. Изменение автоспектров процентной мощности (% от всего диапазона волн) через 24 часа после однократного интраназального введения панавира

А) Попарное сравнение по критерию стьюдента двух связанных групп ЭЭГ-файлов. Величина t-Стьюдента со знаком (N1-N2); Б) уровень значимости p со знаком (двусторонний) N1-N2, где N1- данные через 24 часа после введения панавира, N2 – фон. Выведены только значимые различия.

на эмоциональную реакцию в ответ на процедуру интраназального введения веществ, в это же время после введения панавира в передних отделах коры отмечается увеличение мощности спектра в диапазоне альфа-частот, что не может быть связано с усилением эмоционального напряжения, так как степень тревожности при слепом исследовании в обоих случаях должна быть одинакова. При этом наблюдается некоторая реверсия этих эффектов тета-бета-активности через 2 часа после введения веществ (плацебо и панавир) и согласуется с данными других авторов [8]. Характерным признаком влияния панавира на биоэлектрическую активность мозга является наблюдаемое через 2 часа устойчивое снижение мощности спектра в узких диапазонах бета-активности, которое сохранялось в течение всего времени наблюдения. При этом в различные временные интервалы после введения панавира менялась мозаика карт спектров ЭЭГ в диапазоне бета-активности. В частности, снижение мощности спектра в диапазоне бета-частот. Наиболее стойким было снижение в диапазоне 13-14 и 26-27 кол/с в височных и височно-затылочных отведениях левого полушария. Снижение мощности спектра в диапазоне 21-22 кол/с. наблюдалось и через 2 часа после введения плацебо, однако этот эффект исчезал через 24 часа. В последнее время наблюдается большой интерес исследователей к механизмам генерации и функциональной значимости бета-активности. Отмечается функциональная взаимосвязь отдельных узких диапазонов электроэнцефалограммы с активностью различных нейромедиаторных систем. Однако эти данные очень разнообразны, и необходимы дальнейшие исследования для понимания механизмов взаимодействия функциональной и нейромедиаторной систем в реализации этих изменений.

Таким образом, проведенные исследования показали, что панавир при его интраназальном введении в терапевтической дозе вызывает изменения мощности спектров биоэлектрической активности мозга здоровых испытуемых, что выражалось в усилении

альфа-ритма и снижении мощности спектра в диапазоне тета- и бета-частот.

Можно предположить, что эффекты панавира направлены на кортикально-таламические взаимосвязи. Относительно источника биопотенциалов, в диапазоне альфа-активности, в литературе высказывается несколько гипотез. Считается, что амплитуда и частота альфа-осцилляций, регистрируемых на поверхности скальпа, – это результат последовательности процессов торможения и возбуждения постсиаптических потенциалов пирамидных нейронов коры, которые зависят от влияния кортикальных модулей и кортико-таламо-кортикальных взаимодействий [2]. Доказано, что веретенообразная активность каждой области коры контролируется определенным ядром таламуса и что локальные, “точка в точку”, таламокортикальные связи управляют ритмической активностью коры [11]. На основании высказанных выше гипотез делается несколько выводов, касающихся функциональной роли активности альфа-осцилляций, связанной с увеличением доли когерентных процессов: 1) в выполнении функции временного сканирования информации и осуществлении механизма восприятия; 2) в функциональной оптимизации состояний мозга и обеспечении готовности реагировать; 3) в регуляции потока восходящей и нисходящей информации. Показана положительная корреляция между мощностью альфа-волн и активностью таламуса [13].

Снижение мощности спектра в диапазоне тета-активности на фоне панавира в терапевтической дозе можно связать с понижением уровня тревожности, так, по ряду данных [2; 8; 9], усиление тета-активности сопровождается чувством тревожности и дискомфорта.

Таким образом, на основе проведенных исследований можно судить о влиянии панавира на таламокортикальные связи, что выражается в изменении представленности основных ритмов ЭЭГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Базанова О.М. Современная интерпретация альфа активности // Успехи физиологических наук. 2009. Т. 40. № 3. С. 32-53.
2. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000. 636 с.
3. Казаков В.Н., Снегирь М.А., Снегирь А.Г., Гайдарова Е.В., Ивнев Б.Б., Натрус Л.В. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма. 13(1-2): 3- 2004.
4. Калинина Е.П. Оценка иммуностропного действия антиоксидантного препарата «Мексидол» при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. БЭБМ, 2006, приложение 1. С. 119-123.
5. Костанян И.А., Наволоцкая Е.В., Нуриева Р.И. и др. // Биоорг. хим. 1997. Т. 23. С. 805-808. 6. Кукушкин М.Л., Смирнова В.С. Анальгетические свойства противовирусного препарата «Панавир». Боль, 2007. № 1. С.32-37.
7. Лосева Е.В., Логинова Н.А., Акмаев И.Г. Роль интерферона-альфа в регуляции функций нервной системы. Успехи физиологических наук. Т 39. № 2. апрель-июнь. 2008. С. 32-46.
8. Поворинский А. Г., Заболотных В. А. Пособие по клинической электроэнцефалографии. 2008. 42 с.
9. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Сидоров Ю.А. Основные типы механизмов саморегуляции мозга. Л.: Наука, 1990. 205 с.
10. Тунева Е.О., Бычкова О.Н., Болдырев А.А. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2003. Т. 136. С. 184-186.
11. Hughes S.W., Crunelli V. Thalamic mechanism of EEG alpha rhythms and their pathological implications / Neuroscientist. 2005. V. 11. P. 357-372.
12. Kirshfeld K. The physical basis of alfa waves in the electroencephalogram and the origin of the "Berger effect" // Biol. Cybern. 2005. V. 92. P. 177-185.
13. Moosmann M., Ritter P., Krastel I. et al. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy // Neuro-Image. 2003. V. 20. P. 145-158.
14. Vikman KS, Owe-Larsson B, Brask J, Kristensson KS, Hill RH. Interferon-gamma-induced changes in synaptic activity and AMPA receptor clustering in hippocampal cultures. Brain Res. 2001 Mar 30896(1-2):18-29.
15. Boldyrev A.A., Kazey V.I. Leinsoo T.A. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. 11 V. 324. P. 133-139.
16. Straub, R.H. (2004) Complexity of the bi-directional neuroimmune junction in the spleen. Trends Pharmacol. Sci. 25, 640-646.
17. Brogden, K. A., Guthmiller, J. M., Salzet, M., Zasloff, M. (2005) The nervous system and innate immunity: the neuropeptide connection. Nat. Immunol. 6, 558-564.
18. Webster, J.I., Tonelli, L., Sternberg, E.M. (2002) Neuroendocrine regulation of immunity. Annu. Rev. Immunol. 20. 125-163.
19. Delgado, M., Pozo, D., Ganea, D. (2004) The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. Pharmacol. Rev. 56. 249-290.
20. N.W. Kin, V.M. Sanders It takes nerve to tell T and B cells what to do J. Leukoc. Biol. 79: 1093-1104; 2006.
21. Trasey et al., // Mind over immunity. FASEB J, 2001, 15: 1575-1576.