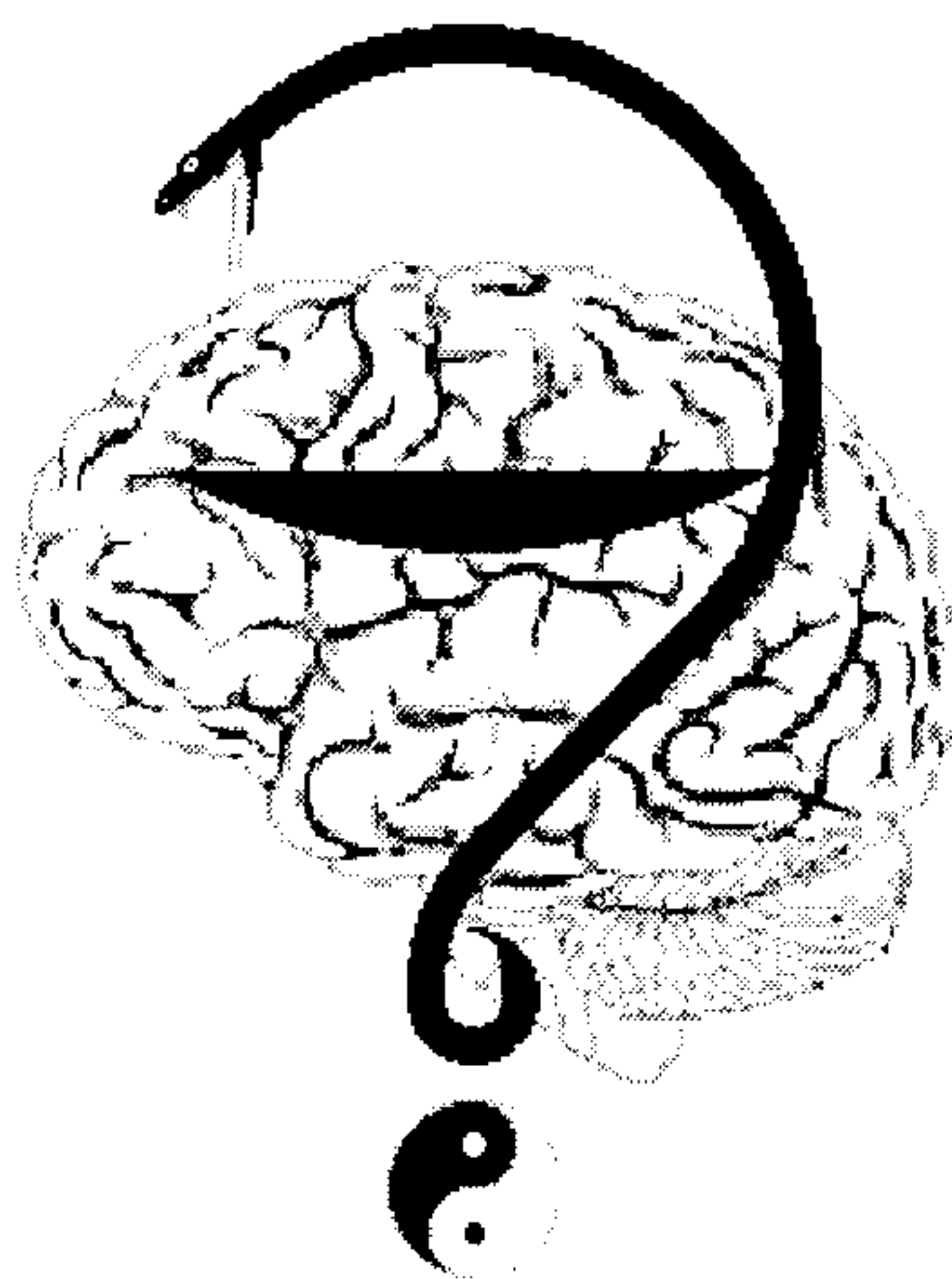


ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ИМ. И.П. ПАВЛОВА  
ФГБУН ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН  
ГУ НИ ИНСТИТУТ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. П.К. АНОХИНА РАМН  
ФГБУН ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОФИЗИКИ РАН  
ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ НАН УКРАИНЫ



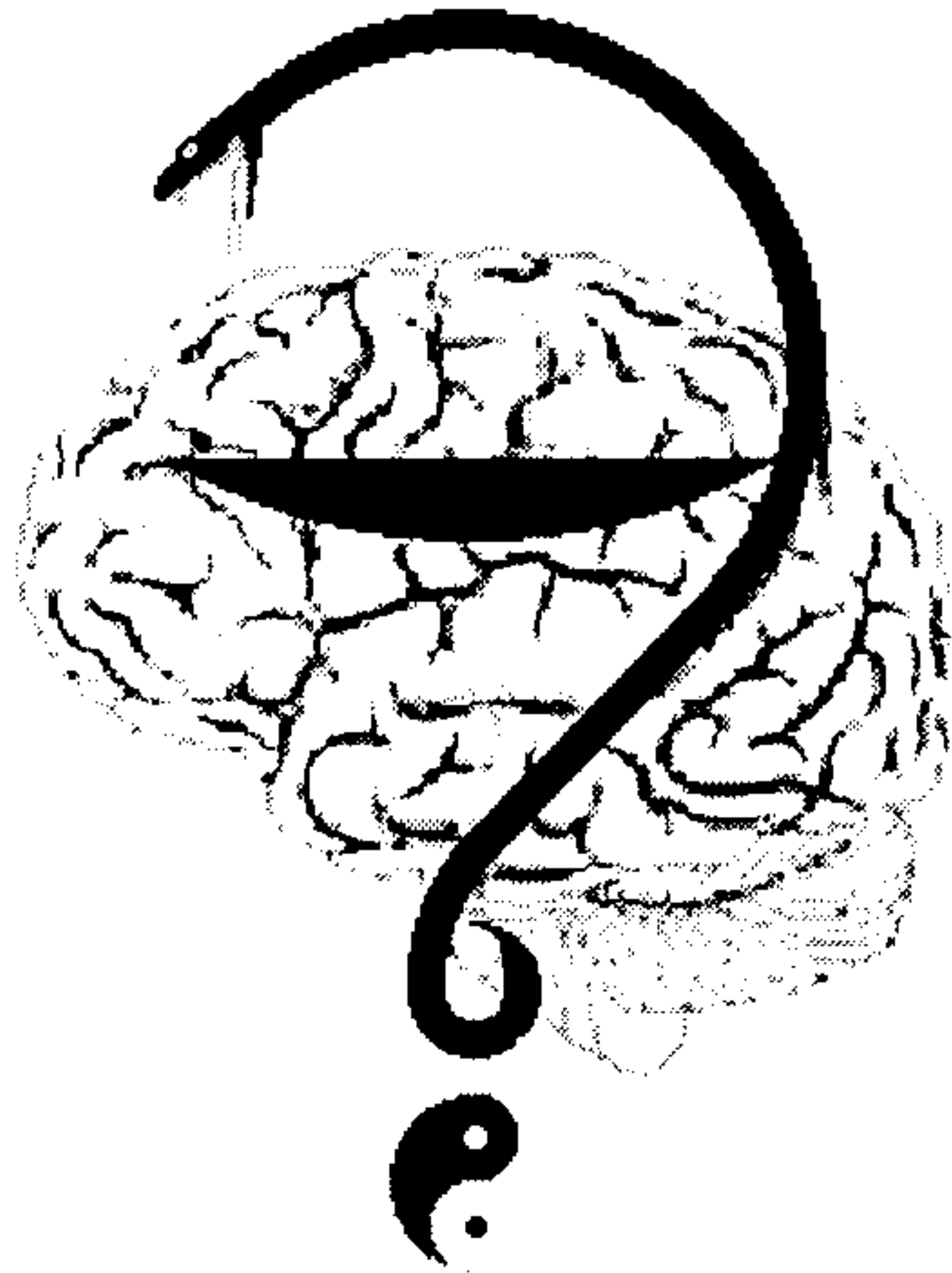
**Десятый международный междисциплинарный  
конгресс**

# **НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ**

**в рамках подготовки к XXIII Съезду Российского  
Физиологического Общества им. И.П. Павлова  
(Санкт-Петербург, 2017), посвященному 100-летию  
создания этого общества  
Иваном Петровичем Павловым**

**Судак, Крым, Россия, 2-12 июня 2014 года**

I.P. PAVLOV PHYSIOLOGICAL SOCIETY  
INSTITUTE OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND NEUROPHYSIOLOGY RAS  
P.K. ANOKHIN INSTITUTE OF NORMAL PHYSIOLOGY, RAMS  
INSTITUTE OF THEORETICAL AND EXPERIMENTAL BIOPHYSICS RAS  
INSTITUTE OF MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS NAS OF UKRAINE



X International interdisciplinary congress  
**NEUROSCIENCE FOR MEDICINE AND  
PSYCHOLOGY**

**Sudak, Crimea, Russia, June 2-12, 2014**

The reaction of arm and leg muscles of to external perturbations (shortening reaction, SR) were investigated in 8 patients after a stroke and in 8 healthy subjects. The subjects were lying on the side, arm and leg on the opposite side of the body were suspended in the air. Passive flexion and extension in the hip and ankle joints of suspended leg, as well as in shoulder and elbow joints of suspended arm were performed. The deflection angles of the joints, the strength developing in deflection from equitonometric positions, electromyographic activity (EMG) of the hip muscles (m. rectus femoris – RF and m. biceps femoris – BF) and shank (m. tibialis anterior – TA and m. Gastrocnemius lateralis – GL) of both legs, shoulder muscles (m. deltoideus posterior – DP, m. deltoideus anterior – DA, m. triceps brahii – TB, m. biceps brahii – BB) of both arms were recorded. Resistance force of muscles during passive derivations was converted to muscle stiffness. Shortening reactions were observed in patients much less frequently than in healthy subjects. The incidence of SR in patients arm muscles on the affected side was significantly ( $p < 0.05$ ) less than the unaffected side. In the leg muscles of patients the incidence of SR between paretic and non-paretic limbs was similar. SR values in the leg muscles of healthy subjects and leg muscles non-paretic patients were similar. In patients SR on affected side were considerably less, then on non-affected side: for DP – in 4.9 times, for DA – in 6.2 times, for TB – in 5.3 times, for RF, BF – in 1.3 times, for TA – in 1.2 times. Muscle stiffness in patients exceeded arms homonymous muscle stiffness in healthy subjects in 2.1-2.5 times for the paretic arm and in 1.2-2.0 times for non-paretic arms. Meanwhile, the stiffness of DP and TB muscles of paretic arm was significantly higher than of non-paretic arm, but in DA and BB muscles no significant differences were observed. In paretic legs the muscle stiffness was in 1.5-1.8 times higher than the stiffness values in non-paretic legs, and in 1.7-2.6 times higher than the stiffness of the leg muscles of healthy subjects. Significant differences in stiffness for the paretic and non-paretic leg in patients were found only for GI and TA muscles. Thus, passive shortening of the limb muscles enables to reveal differences in conditions of muscles of paretic and non-paretic extremities in patients after stroke. It is assumed that the distorted muscle reactions are related with increased stiffness. The data concerning SR obtained from patients after stroke suggest an important role of corticospinal tract in their appearance and their modulation. Changes in muscle reactions to external disturbances may further be used as a measure of motor recovery in post-stroke patients.

This work was supported by RFBR grant ofi-m № 13-04-12079.

**СОЕДИНЕНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ТОПОЛОГИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
Семенов В.Э.<sup>1</sup>, Галяметдинова И.В.<sup>1</sup>, Зуева И.В.<sup>1,2</sup>, Никиташина А.Д.<sup>1,2</sup>, Петров К.А.<sup>1,2</sup>, Зобов В.В.<sup>1,3</sup>, Резник В.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Россия; <sup>2</sup>Институт биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН, Казань, Россия; <sup>3</sup>Казанский (Приволжский) Федеральный Университет; sve@iopc.ru

Ингибиторы холинэстераз широко используются в медицинской практике для фармакологической коррекции синаптических дефектов, лежащих в основе болезни Альцгеймера, миастении Гравис и других форм патологической мышечной слабости. В частности, начиная с середины 90-х годов прошлого века ингибиторы ацетилхолинэстеразы как вещества, улучшающие когнитивные функции, начали применяться при лечении больных с легкой или умеренной степенью выраженности болезни Альцгеймера. Четвертичные аммониевые производные (прозерин, пиридостигмина бромид, оксазил и др.) трудно проникают через гематоэнцефалический барьер и используются, таким образом, для коррекции дефектов синаптической передачи в периферических синапсах (преимущественно при терапии миастении Гравис и других форм патологической мышечной слабости). Недостатком большинства известных антихолинэстеразных препаратов, применяемых при терапии мышечной слабости, является отсутствие избирательности в отношении ферментов ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы.

Нами впервые осуществлен направленный синтез селективных ингибиторов ацетил-олинэстеразы (АХЭ) макроциклического строения, пиримидинофанов, несущих в своем составе один или два 6-метилурациловых фрагмента, и в качестве заместителей при атомах N 5-(этил-о-нитро(циан)бензиламмоний)пентильные группировки, соединенные друг с другом ксиллиленовыми или алкиленовыми цепочками.

У синтезированных пиримидинофанов определялись среднеэффективные концентрации,  $IC_{50}$ , в отношении ферментов ацетил- и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ), а также общетоксическое действие на мышей и крыс. Исследуемые соединения являются выраженными избирательными ингибиторами АХЭ, их среднеэффективные концентрации по отношению к БуХЭ на 3-4 порядка превышают концентрации по отношению к АХЭ. Пиримидинофаны являются обратимыми, неконкурентными ингибиторами фермента. Установлена зависимость токсических свойств и эффективности пиримидинофанов в отношении АХЭ по сравнению с БуХЭ от природы мостика, соединяющего 5-(этил-о-нитро(циан)бензиламмоний)пентильные группировки. Наибольшую селективность к АХЭ в сравнении с БуХЭ демонстрирует пиримидинофан с одним 6-метилурациловым циклом и пара-ксиллиленовым спей-сером.

Пиримидинофан с одним 6-метилурациловым циклом и пара-ксиллиленовым спей-сером, проявляющий наибольшую антихолинэстеразную активность *in vitro*, в опытах на крысах с экспериментальной миастенией Гравис, восстанавливает значение декремента амплитуды интегрального мышечного потенциала действия до показателей здоровых животных. При этом терапевтический индекс макроцикла почти в 2 раза превышает терапевтический индекс действующего вещества, входящего в состав стандартных препаратов, используемых в лечении миастений. Данный пиримидинофан можно рассматривать как перспективный кандидат в качестве средства лечения синдромов патологической мышечной слабости.

Нами показано, что высокую эффективность по отношению к АХЭ проявляют не только производные 6-метилурацила, несущие в своей структуре ониевые группировки, но и «нейтральные» соединения, несущие в составе алкильных цепочек при урациловых циклах третичные амино-группы. Такие соединения согласно нашим данным проникают через гематоэнцефалический барьер и рассматриваются

нами в качестве потенциальных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера.

*Работа поддержана грантом РФФИ 13-04-40288-Н.*

### COMPOUNDS OF MACROCYCLIC TOPOLOGY BASED ON URACIL DERIVATIVES AS POTENTIAL DRUGS FOR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Semenov V.E.<sup>1</sup>, Galyametdinova I.V.<sup>1</sup>, Zueva I.V.<sup>1,2</sup>, Nikitashina I.V.<sup>1,2</sup>, Petrov K.A.<sup>1,2</sup>,  
Zobov V.V.<sup>1,3</sup>, Reznik V.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan, Russia; <sup>2</sup>Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Kazan, Russia; <sup>3</sup>Kazan Federal University, Kazan, Russia; sve@iopc.ru

Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors are widely used in medicine for pharmacological correction of cholinergic neurotransmission pathologies. The efficacy of antiAChE drugs is based on their ability to potentiate the effects of acetylcholine (AChE) due to a decrease in the rate of hydrolysis by AChE. Under these conditions, extension of the lifetime of AChE molecules is able to compensate decreases in the density of functionally active cholinergic receptors in diseases such as myasthenia gravis and Alzheimer's disease. Quaternary ammonium (prozerin, pyridostigmine bromide, oxazile, etc) derivatives hardly cross the blood-brain barrier, and used to treat muscle weakness in people with myasthenia gravis and other forms of myasthenia. These drugs are able to correct the synaptic transmission defect inhibiting acetylcholinesterase in the synaptic cleft, thus slowing down the hydrolysis of AChE.

The first directed synthesis of selective AChE inhibitors with macrocyclic topology with one or two 6-methyluracil unit was performed. These macrocycles, called pyrimidinophanes, contain the 5-(ethyl-*o*-nitro-(cyano)benzylammonia)pentyl substituents at atoms of N of pyrimidine ring bridging each other with xylylenic or alkylenic spacers.

The half maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) against AChE and butyrylcholinesterase (BuChE) and general toxic effect on mice and rats of the pyrimidinophanes synthesized were determined. The pyrimidinophanes demonstrate high selectivity against AChE, and their IC<sub>50</sub> towards BuChE exceed 3-4 order the IC<sub>50</sub> towards AChE. The pyrimidinophanes are reversible, noncompetitive inhibitors. The dependence of the toxicity and efficiency against AChE *versus* BuChE of the pyrimidinophanes on the structure of the spacer linking 5-(ethyl-2-nitro(cyano)-benzylammonia)pentyl units was determined. The highest selectivity against AChE *versus* BuChE was demonstrated by the pyrimidinophane, containing one uracil unit and *para*-xylylene spacer.

Pyrimidinophane with one 6-methyluracil unit and *para*-xylylene spacer which demonstrates the highest antiacetylcholinesterase activity *in vitro*, also restores the value of amplitude decrement of integral muscle in animals with experimental myasthenia gravis to the value of healthy animals. At the same moment the therapeutic index of the macrocycle is nearly twice as large as the therapeutic index of the active compound from reference compounds used in the treatment of myasthenia. This pyrimidinophane can be considered as a potential remedy for the treatment of pathological muscle weakness.

We found that not only 6-methyluracil derivatives with quaternary ammonium fragments exhibit high activity against AChE, but "neutral" 6-methyluracil derivatives with tertiary amino-groups exhibit the same activity. According the data obtained such compounds cross the blood-brain barrier, and the compounds can be considered the potential drugs to treat neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's disease.

*The financial support of RFBR (grant #13-04-40288-Н) is acknowledged.*

### ИЗМЕНЕНИЯ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ РЕТИКУЛЯРНОГО ЯДРА ТАЛАМУСА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ТЕСТОВ

Семенова Ю.Н., Седов А.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия, semenova-online@mail.ru

Исследование импульсной активности ретикулярного ядра таламуса, участвующего в осуществлении таламо-кортикальных взаимодействий и модуляции ядер таламуса, представляет особый интерес для понимания механизмов интегративной деятельности мозга человека.

В данной работе была проанализирована активность нейронов ретикулярного ядра таламуса мозга ненаркотизированного человека, внеклеточно отведенная посредством микроэлектродов в ходе проведения стереотаксических операций у больных спастической кривошеей в состоянии покоя и при выполнении пациентами различных когнитивных тестов.

Распределение межспайковых интервалов позволило выявить три типа нейронной активности, что указывает на гетерогенность клеточной организации ретикулярного ядра. Первый тип характеризовался нерегулярными одиночными разрядами с частотой следования до 10 имп/с. Второй тип характеризовался смешанной активностью нерегулярных одиночных импульсов и низкочастотных Ca<sup>2+</sup>-зависимых пачек, состоящих из 3-5 импульсов с тенденцией к периодичности в диапазоне 2-5 Гц. Третий тип был представлен длительными высокочастотными (до 500 имп/с) пачками, разделенными постоянными по длительности периодами молчания 80-200 мс.

Была показана высокая реактивность нейронов первого и второго типа на предъявление когнитивных тестов (счет). Реакция нейронов выражалась в торможении активности на этапе предъявления и осознания вербальной команды, коррелируя с активацией селективного внимания, с последующей активацией нейронов на этапе непосредственной реализации когнитивного теста. Стоит отметить, что в последствии от предъявляемых тестов наблюдалось появления и/или усиление низкочастотной (1-5 Гц) ритмической активности нейронов. Третий тип нейронов был арреактивен к когнитивным тестам.

В целом, полученные данные свидетельствуют об участии ретикулярного ядра в механизмах целенаправленной деятельности человека, а также о важной роли ритмических процессов в осуществлении высших интегративных функций мозга.