

Научный журнал.

Основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий РАМН

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324  
09.06.2005 г.

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издания органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – март 2010 года)



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор:** Н. Н. Каркищенко,  
академик РАН, член-корреспондент РАМН,

Г. Д. Капанадзе (к.с.-х.н., зам. главного редактора), В. Н. Каркищенко (д.м.н., проф.), Ю. С. Макляков (д.м.н., проф.), Е. Л. Матвеев (к.э.н., доц., ответственный секретарь), А. Н. Мурашев (д.б.н., проф.), А. В. Муха (д.м.н., зам. главного редактора), Г. В. Раменская (д.ф.н., проф.), А. О. Ревякин (к.б.н.), Д. В. Сахаров (к.б.н.), Х. Х. Семенов (к.б.н.), Н. В. Станкова (к.б.н.), Д. А. Сычев (д.м.н., проф.), В. В. Хоронько (д.б.н., проф.), Е. В. Ших (д.м.н., проф.)

## Редакционный совет:

prof. Hans-W. Ackermann (Канада), prof. Iorgen Backmen (Германия), акад. РАМН и РАСХН В. А. Быков, проф. Витан Влахов (Болгария), акад. РАМН А. М. Дыгай, prof. Ralf Edwards (Швеция), prof. Moineau S.-F. D'Herelle (Канада), акад. РАМН С. И. Колесников, акад. РАМН А. А. Кубатиев, акад. РАМН В. Г. Кукес, prof. Michael Orme (Великобритания), акад. РАН А. И. Мирошников, акад. РАН и РАМН М. А. Пальцев, акад. РАМН В. И. Петров, акад. РАМН К. В. Судakov, prof. Solemene Umberto (Италия), акад. РАМН В. П. Фисенко, член-корр. РАМН Д. Ф. Хритинин, проф. Б. Д. Цыганков, акад. РАМН В. Н. Ярыгин

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

## Адрес редакции:

105064, Москва  
Малый Казенный пер. 5, стр. 1  
matveyenkoel@mail.ru  
Тел.: 561-52-64, 917-32-17

## Анализ когерентности ЭЭГ крыс после интраперитонеального введения фторсодержащих производных фуллерена-60

Д. С. Сахаров<sup>1</sup>, Н. Н. Каркищенко<sup>1</sup>, А. А. Филиппов<sup>2</sup>, А. В. Рыжков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

<sup>2</sup>Российский Научный Центр «Курчатовский институт», Москва

Контактная информация: e-mail: sakharovdm@yandex.ru

Фуллерены и их соединения с другими веществами (фуллеренилы) в будущем могут стать распространенным продуктом нанотехнологии. Поэтому необходимо определить безопасность углеродных наночастиц для человека и окружающей среды. В данной работе мы изучили изменение когерентности электрической активности мозга (Ког ЭАМ) крыс после интраперитонеальной инъекции растворов одного из фуллеренилов:  $C_{60}F_{24}$ ,  $C_{60}F_{48}$ ,  $C_{60}F(NO_2)$ ,  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  и  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  в дозе 100 мг/кг. Изменение Ког ЭАМ наблюдалось уже через 3 минуты после инъекции. Главным образом, перестройка когерентных связей происходила в  $\Delta$ - и  $\theta$ -диапазонах, реже в полосе 8–45 Гц. После инъекции  $C_{60}F_{24}$ ,  $C_{60}F_{48}$ ,  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  и  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  отмечалось снижение Ког ЭАМ в  $\Delta$ - и  $\theta$ -диапазонах между различными корковыми областями, во второй половине опыта количество случаев со снижением становилось больше по всем частотным диапазонам. При действии  $C_{60}F(NO_2)$  сначала отмечалось небольшое увеличение количества пар с повышением Ког ЭАМ в  $\Delta$ -диапазоне, в  $\theta$ -диапазоне Ког ЭАМ снижалась; во второй половине эксперимента наблюдалось снижение Ког ЭАМ в полосе 1–4 Гц, в других частотных диапазонах паттерны ЭЭГ были устойчивы на протяжении часа. Полученные данные еще раз убеждают нас в том, что фуллеренилы проходят через гематоэнцефалический барьер, вызывая быструю реакцию центральной нервной системы, при этом индуцированные эффекты могут сохраняться в течение часа.

**Ключевые слова:** когерентность электрической активности мозга, интраперитонеальное введение, фторсодержащие производные фуллерена-60, фуллеренилы.

По определению, нанотехнология – это разработка, производство и применение структур, устройств и систем при помощи контроля их формы и размера в интервале диаметров от 1 до 100 нм. Соответственно, наночастицами считают частицы, у которых по крайней мере один размер менее 100 нм по диаметру и которые обладают новыми или улучшенными, зависимыми от размера, свойствами по сравнению с частицами больших размеров из того же материала [12]. Открытая в 1985 г. аллотропная форма углерода – молекула фуллерена  $C_{60}$  – имеет форму усеченного икосаэдра диа-

метром около 0,7 нм [5] и также относится к наночастицам. В будущем из-за физико-химических свойств углеродных наночастиц и известных в литературе биологических эффектов, которые они вызывают [6, 8, 13, 14], предполагается применять фуллерены, их соединения с другими атомами или молекулами (фуллеренилы), нанотрубки довольно широко.

В связи с этим необходимо определить степень биобезопасности углеродных наночастиц для человека и окружающей среды. Согласно литературным и нашим данным, центральная нервная система чувствительна к экспозиции

углеродных наночастиц [1, 9, 14], которые могут проникать через клеточную и ядерную мембрану, обнаруживаясь в различных субклеточных структурах, включая ядро [10]. Указывается и на их способность пересекать гематоэнцефалический барьер [13, 15]. В связи с этим необходимо сказать, что существует ряд работ, в которых приводится негативное действие фуллеренов и их производных на ткани живых организмов [2, 11]. До сих пор нам не встретилось исследований, направленных на изучение функционального состояния головного мозга после введения углеродных наночастиц с применением метода электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Предыдущая работа [1] была посвящена изучению влияния фторсодержащих производных фуллерена-60 на спектральную мощность электрической активности мозга. В данной работе нам хотелось бы в тех же условиях рассмотреть изменение когерентности ЭЭГ.

## Материалы и методы

В наших экспериментах мы применяли следующие фуллеренилы:  $C_{60}F_{24}$ ,  $C_{60}F_{48}$ ,  $C_{60}F(NO_2)$ , растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО) и водорастворимые  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  и  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$ . Фуллеренил  $C_{60}F_{24}$  получали по реакции  $C_{60}Br_{24}$  с  $XeF_2$  в безводном HF при комнатной температуре. В этих условиях атомы брома в полибромфуллерене замещаются на атомы фтора [4].  $C_{60}F_{48}$  синтезировался по реакции  $KrF_2$  с фуллереном  $C_{60}$  в безводном HF в течение 48 часов [3]. Синтез фуллеренила  $C_{60}F(NO_2)$  осуществляли путем свободнорадикального присоединения к раствору  $C_{60}F_{24}$  в неполярных растворителях двуокиси азота; перемешивание осуществляли при пониженной температуре. За ходом реакции следили по прекращению выпадения осад-

ка желтого цвета, который отфильтровывали на бумажном фильтре. Остатки растворителя и непрореагировавшего диоксида азота удаляли в вакууме.

Водорастворимый  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  синтезировали по реакции электрофильного замещения атомов фтора в  $C_{60}F_{48}$ . К суспензии  $C_{60}F_{48}$  в абсолютном бензоле при комнатной температуре добавляли сухой аммиак до полного насыщения, затем фильтровали полученный амин, промывали спиртом, эфиром и высушивали в вакууме. Фторфуллеренпиридинийфторид  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  получали по реакции замещения атомов фтора в  $C_{60}F_{24}$  пиридином в воде при повышенной температуре в течение 6–8 часов. По окончании реакции полученный раствор фильтровали, жидкую фазу упаривали. Полученную таким образом четвертичную аммониевую соль промывали спиртом, эфиром и сушили в вакууме.

Эксперименты по влиянию фуллеренилов на пространственно-временную организацию потенциалов мозга проводили на 8 бодрствующих 3-месячных белых крысах линии WAG/GY в хроническом эксперименте. Животных обоего пола, полученных из НЦ БМТ РАМН (Светлые горы), содержали по барьерной системе, в клетках по 3 крысы в каждой со свободным доступом к питью и пище (комбинированный корм, фирма ООО «Лабораторкорм»), микробиологический статус крыс – SPF. Процедура вживления электродов более подробно описана в нашей предыдущей статье [1]. Электроды располагали эпидурально в симметричных точках обоих полушарий, соответствующих корковым зонам: фронтальная (Fp1, Fp2, F3, F4); моторная (C3, C4); теменная (P3, P4). Регистрацию ЭЭГ осуществляли монополярно, рефе-

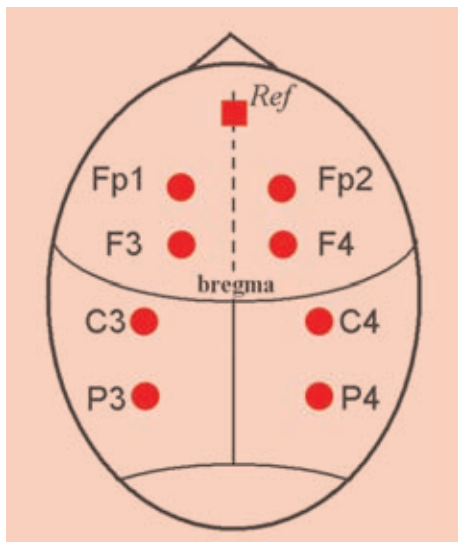


Рис. 1. Схема расположения электродов на черепе крысы, используемая для построения графических карт

рентный электрод (Ref) располагали в носовых костях (рис. 1).

Через неделю после вживления электродов животное помещали в экспериментальную камеру, к электродной шапочке на черепе присоединяли контакты и наблюдали за нативной ЭЭГ в течение 15 минут, при этом крыса могла свободно передвигаться по камере. На следующий день эту процедуру повторяли, но 15 минут регистрировали фоновую ЭЭГ. Далее внутрибрюшинно вводили раствор фуллеренила в дозе 100 мг/кг, спустя 3 минуты регистрировали ЭЭГ в течение 1 часа. В каждом опыте применяли раствор только одного из фторсодержащих производных фуллерена-60. Объем растворителя составлял 2 мл/кг. опыты с одним и тем же животным проводили с интервалом в 5–7 дней. Все манипуляции осуществлялись в соответствии с международными нормами этического обращения с животными. На каждом животном был проведен контрольный опыт, когда вместо раствора фуллерени-

ла вводили только ДМСО необходимого объема.

ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-31-03» (фирма «Медиком МТД», Таганрог). Фильтры высоких частот устанавливали на 70 Гц, постоянная времени составляла 0,3 с, режекторный фильтр устранял колебания частотой 50 Гц. Частота опроса составляла 250 Гц. ЭЭГ после удаления артефактов делили на 32-секундные файлы, таким образом получали число  $n$  для каждого опыта. Когерентность электрической активности мозга (Ког ЭАМ) анализировали с помощью пакета программ MatLab-5 в следующих частотных диапазонах: дельта ( $\Delta$ ) – 1–4 Гц; тета ( $\theta$ ) – 4,25–8 Гц; сигма ( $\sigma$ ) – 8,25–13 Гц; бета ( $\beta$ ) – 13,25–30 Гц; гамма ( $\gamma$ ) – 30,25–45 Гц. Эпоха анализа составляла 4 с. Ког ЭАМ была рассмотрена между 12 (6+6) внутрислошарными и 16 межслошарными парами отведений. Исходя из результатов предыдущей работы [1], изменения Ког ЭАМ при действии фуллерена для каждого опыта нормировались либо к фоновым значениям (если фуллеренил водорастворимый), либо к изменениям, полученным после введения ДМСО (если фуллеренил растворяли в ДМСО). Достоверность отличий между выборками для одного опыта по каждому диапазону и отведению оценивали по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни, для группы экспериментов с испытанием одного и того же фуллеренила (при этом суммировали число  $n$  для каждого опыта) – по критерию Стьюдента. Принимали во внимание только достоверные изменения Ког ЭАМ ( $p < 0,05$ ), когда среднее значение когерентности было не ниже 0,55 хотя бы в одной из сравниваемых выборок.

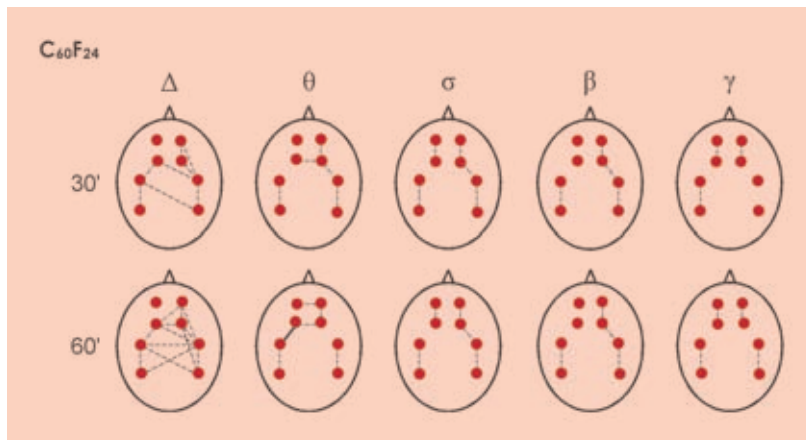


Рис. 2. Изменение КоГ ЭАМ после инъекции фуллеренила  $C_{60}F_{24}$  ( $n=105$  записей по группе). Верхняя строка – изменения в первые 30 минут после введения вещества, нижняя строка – изменения КоГ ЭАМ во второй половине эксперимента. По горизонтали представлены диапазоны частот. Сплошные линии – достоверное повышение КоГ ЭАМ, пунктирные – достоверное снижение

## Результаты

Инъекция растворов фуллеренилов вызывала различные изменения КоГ ЭАМ у животных, эти эффекты хотя и имели некоторые индивидуальные особенности, статистически достоверно образовывали паттерны когерентных связей, характерные для воздействия каждого из веществ.

Так как введение лишь одного ДМСО приводило к значительному снижению КоГ ЭАМ между различными зонами коры в полосе 1–8 Гц, данные при действии фуллеренилов, растворенных в ДМСО, нормировали к действию ДМСО (о чем мы упоминали выше). Перестройка когерентных связей при действии фуллеренилов в основном наблюдалась в низкочастотных диапазонах (1–13 Гц), максимум изменений приходился на  $\Delta$ -диапазон.

Так, фуллеренил  $C_{60}F_{24}$  ( $n=105$  записей по группе) (рис. 2) в полосе частот 1–4 Гц вызывал снижение КоГ ЭАМ преимущественно в правом полушарии, спустя 30 минут число пар отведений с уменьше-

нием когерентности возросло, особо выраженным стало уменьшение электрических связей различных областей коры с правой моторной зоной (точка С4). В меньшей степени снижение КоГ ЭАМ было представлено в  $\theta$ -диапазоне, во второй половине опыта отмечалось даже повышение сочетанности потенциалов между моторной и фронтальной корой левого полушария (F3-C3). В частотной полосе 8–45 Гц имело место локальное снижение внутриполушарной КоГ ЭАМ, это изменение было устойчивым в течение всего эксперимента.

Снижение внутри- и межполушарной КоГ ЭАМ в  $\Delta$ -диапазоне происходило и после инъекции раствора  $C_{60}F_{48}$  ( $n=80$  записей по группе) (рис. 3). При этом по сравнению с влиянием  $C_{60}F_{24}$  количество пар со снижением было больше сразу после инъекции; спустя 30 минут электрические связи постепенно возвращались к исходному состоянию. В  $\theta$ - и  $\beta$ -диапазонах (F3-C3), а также в  $\gamma$ -полосе (С4-P4) отмечалось повышение КоГ ЭАМ, имелось небольшое количество пар со снижением соче-



танности потенциалов. Во второй половине эксперимента количество случаев с достоверным изменением Ког ЭАМ уменьшается.

Как и в предыдущей работе [1], когда после введения фуллеренила  $C_{60}F(NO_2)_n$  ( $n=98$  записей по группе) отмечалось повышение спектра мощности в  $\Delta$ -диапазоне в правом полушарии, изменение Ког ЭАМ происходило в полосе 1–4 Гц в сторону повышения этого энцефалографического показателя (рис. 4), имелись случаи и со снижением когерентности. Больше всего снижалась Ког ЭАМ в  $\theta$ -диапазоне, в полосе 13–45 Гц число случаев со снижением сочетанности потенциалов невелико и наблюдается только внутри каждого полушария. Ког ЭАМ во второй половине эксперимента относительно устойчива в полосе 4–45 Гц, а в  $\Delta$ -диапазоне отмечалось снижение когерентности между многими точками неокортекса, и наиболее выражено это было между моторной зоной правого полушария и другими областями неокортекса (как и во время действия  $C_{60}F_{48}$ , особенно –  $C_{60}F_{24}$ ).

Влияние водорастворимого ( $n=131$  запись по группе)  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  отража-

лось в снижении Ког ЭАМ в  $\Delta$ -диапазоне (рис. 5). В полосе 4–8 Гц снижение когерентности происходило во фронтальных областях неокортекса. Спустя полчаса число случаев со снижением Ког ЭАМ в  $\Delta$ -диапазоне значительно увеличилось – дезинтеграция охватывала весь неокортекс. В других диапазонах число случаев со снижением сочетанности потенциалов незначительно увеличилось.

Наконец, при действии фторфуллеренпиридинийфторида  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  ( $n=73$  записи по группе) на протяжении часа относительно устойчивыми были снижение Ког ЭАМ по всей коре в  $\Delta$ -диапазоне, в  $\theta$ - и  $\sigma$ -диапазонах также наблюдалось снижение когерентности, главным образом во фронтальных областях (рис. 6).

### Обсуждение результатов

При введении растворов фуллеренилов перестройка когерентных связей главным образом происходила в  $\Delta$ - и  $\theta$ -диапазонах, реже в полосе 8–13 Гц. Изменения при действии  $C_{60}F_{24}$ ,  $C_{60}F_{48}$ ,  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  и  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  были в сторону снижения Ког ЭАМ между различными корковыми областями, что,

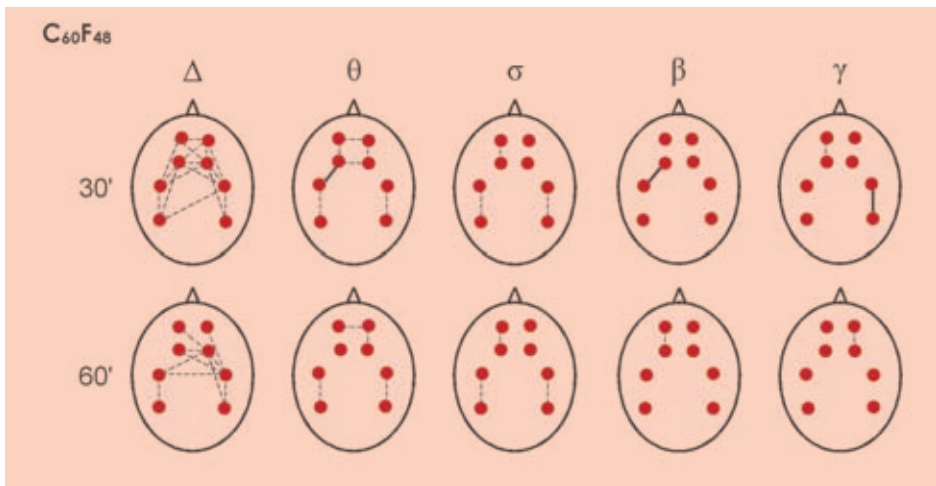


Рис. 3. Ког ЭАМ после введения  $C_{60}F_{48}$  ( $n=80$  записей по группе). Остальные обозначения, как на рис. 2

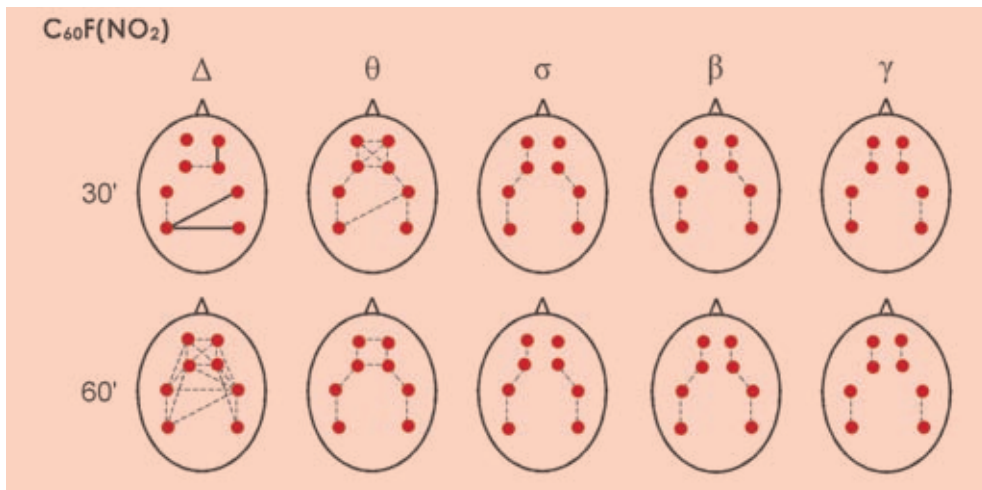


Рис. 4. Изменение КоГ ЭАМ после введения  $C_{60}F(NO_2)$ , ( $n=98$  записей по группе). Остальные обозначения, как на рис. 2

возможно, говорит об образовании множества разных источников осцилляций в мозге. При этом в двух последних случаях степень дезинтеграции между корковыми зонами была более выраженной.

Известно, что распространение по коре  $\Delta$ -активности у крыс, в частности, происходит во время медленноволнового сна [7], а поскольку эксперименты с крысами проходили в дневное время, когда активность животных снижена (они спят или дремлют), снижение КоГ ЭАМ в полосе 1–4 Гц можно рассматривать именно как показатель повышения уровня функционального состояния. Вместе с тем, снижение КоГ ЭАМ в  $\theta$ -диапазоне не позволяет нам говорить о наличии в этом случае исследовательского поведения, так как такую форму активности сопровождает распространенное по коре увеличение количества связей в полосе 4–8 Гц, что в свою очередь связано с активацией гиппокампа, который участвует в познавательной деятельности [16]. Пробуждение животного, переход его в состояние возбуждения, активация когнитивной сферы отражается в увеличении связей в высокочастотных диапа-

зонах [7], чего в наших экспериментах не наблюдалось. Поэтому, вероятно, в ответ на действие фуллеренилов возникает особое функциональное состояние, связанное с повышением уровня бодрствования, но одновременно с подавлением целенаправленного, исследовательского поведения. И это состояние было устойчивым на протяжении 60 минут.

Остается не совсем понятной смена функциональных состояний после инъекции фуллеренила  $C_{60}F(NO_2)$ : сначала отмечалось небольшое увеличение количества пар с повышением КоГ ЭАМ в  $\Delta$ -диапазоне, случаев со снижением было мало, однако во второй половине эксперимента наблюдались типичные для влияния фуллеренилов изменения – широко представленное по коре снижение сочетанности биопотенциалов. Учитывая то, что мы сравниваем изменения по отношению к влиянию ДМСО, характеризующееся само по себе снижением КоГ ЭАМ в полосе 1–4 Гц, можно утверждать, что по сравнению с фоновыми значениями усиление церебрального взаимодействия незначительно. В этом случае имеет место или длительное сдер-

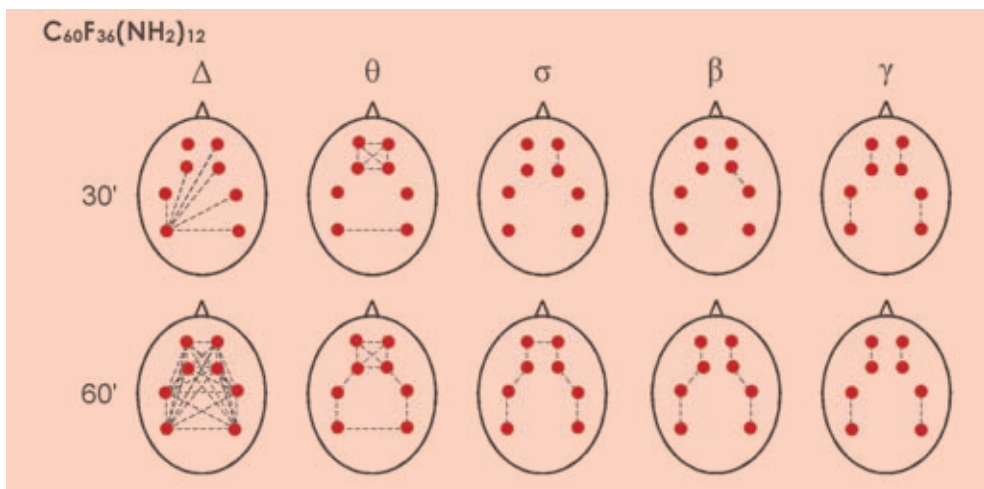


Рис. 5. Ког ЭАМ после инъекции водорастворимого фуллеренила  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  ( $n=131$  запись по группе). Остальные обозначения, как на рис. 2

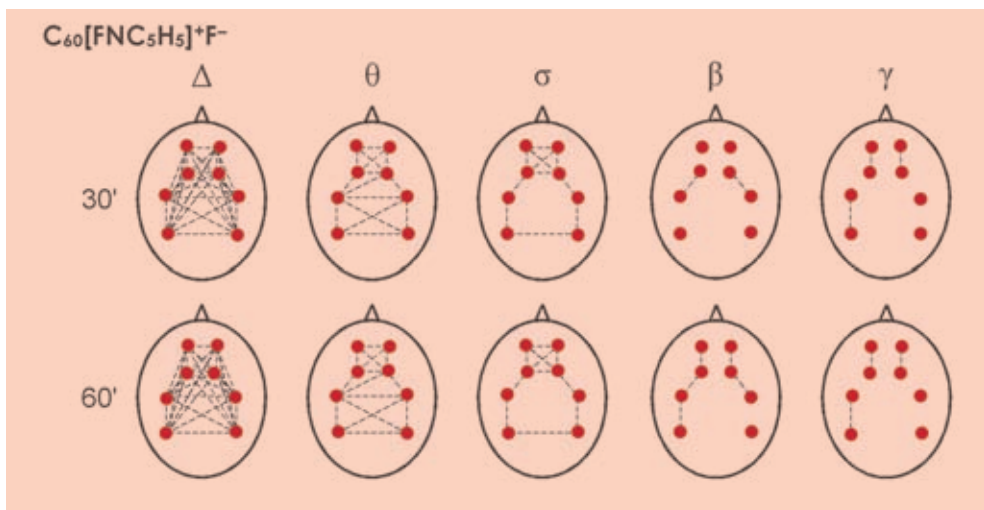


Рис. 6. Ког ЭАМ после введения фторфуллеренпиридинийфторида  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  ( $n=73$  запись по группе). Остальные обозначения, как на рис. 2

живание эффекта, вызванное  $C_{60}F(NO_2)$ , при котором наличное состояние животных (например, дремота) сохраняется в первой половине эксперимента, после чего наступает некоторая активация, или повышение уровня функционального состояния наступает спустя несколько минут после инъекции, и тогда этот тип реакции специфичен для действия группы  $F(NO_2)$ , транспортируемой фуллере-

ном С-60. Напомним, что интересные данные при действии этого фуллеренила мы получили и при анализе спектральной мощности электрической активности мозга [1].

Результаты экспериментов еще раз убеждают нас в том, что фуллеренилы, вероятно, проходят гематоэнцефалический барьер, вызывая быструю реакцию



центральной нервной системы, и этот эффект может сохраниться в течение часа, о чем нам позволяют судить наши экспериментальные данные.

## Выводы

1. Не только спектральная мощность, но и КоГ ЭАМ меняется при действии фуллеренов, при этом изменения наступают довольно быстро (через 3 минуты после инъекции) и могут сохраняться в течение часа; перестройка когерентных связей главным образом происходила в  $\Delta$ - и  $\theta$ -диапазонах, реже в полосе 8–13 Гц.

2. При введении фуллеренилов  $C_{60}F_{24}$ ,  $C_{60}F_{48}$ ,  $C_{60}F_{36}(NH_2)_{12}$  и  $C_{60}[FNC_5H_5]^+F^-$  отмечалось снижение когерентных связей в  $\Delta$ - и  $\theta$ -диапазонах между различными корковыми областями, снижение сочетанности потенциалов в полосе 8–45 Гц менее выражено; во второй половине опыта число случаев со снижением сум-

марно по всем частотным диапазонам становилось больше.

3. При действии  $C_{60}F(NO_2)$  сначала отмечалось небольшое увеличение количества пар с повышением КоГ ЭАМ в  $\Delta$ -диапазоне, в  $\theta$ -диапазоне сочетанность потенциалов снижалась, а в полосе 13–45 Гц число случаев со снижением сочетанности потенциалов невелико и наблюдается только внутри каждого полушария; во второй половине эксперимента наблюдалось снижение сочетанности биопотенциалов в полосе 1–4 Гц, в других частотных диапазонах паттерны ЭЭГ были устойчивы на протяжении часа.

*Авторы выражают благодарность за помощь в проведении работы В. И. Королевой и В. И. Давыдову (Учреждение Российской академии наук Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва).*

## Список литературы

1. Ruzer L. S., Apte M. G. Наночастицы и нанориск // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 234–235.
2. Krättschmer W., Fostiropoulos K., Huffman D.R. Dusty Objects in the Universe. Dordrecht: Kluwer, 1990. P. 89.
3. Lyon D. Y., Alvarez P. J. Fullerene water suspension (nC60) exerts antibacterial effects via ROS-independent protein oxidation // Environ Sci Technol. 2008. Vol. 42, № 21. P. 8127–8132.
4. Misirkic M. S., Todorovic-Markovic B. M., Vucicevic L. M., Janjetovic K. D., Jokanovic V. R., Dramicanin M. D., Markovic Z. M., Trajkovic V. S. The protection of cells from nitric oxide-mediated apoptotic death by mechanochemically synthesized fullerene (C(60)) nanoparticles // Biomaterials. 2009. Vol. 30, №12. P. 2319–2328.
5. Selvi B. R., Jagadeesan D., Suma B. S., Nagashankar G., Arif M., Balasubramanyam

K., Eswaramoorthy M., Kundu T. K. Intrinsically fluorescent carbon nanospheres as a nuclear targeting vector: delivery of membrane-impermeable molecule to modulate gene expression in vivo // Nano Lett. 2008. Vol. 8, №10. P. 3182–3188.

6. Yamada T., Jung D. Y., Sawada R., Matsuoka A., Nakaoka R., Tsuchiya T. Effects intracerebral microinjection and intraperitoneal injection of [60]fullerene on brain functions differ in rats // J. Nanosci Nanotechnol. 2008. Vol. 8, №8. P. 3973–3980.

7. Каркищенко Н. Н., Сахаров Д. С., Филиппов А. А., Соколов В. Б. Изменения спектральной мощности ЭЭГ крыс после интраперитонеального введения фторсодержащих производных фуллера-60 // Биомедицина. 2009. №1. С. 38–48.

8. Podolski I. Y., Podlubnaya Z. A., Kosenko E. A., Mugantseva E. A., Makarova E. G., Marsagishvili L. G., Shpagina M. D., Kamin-

sky Y. G., Andrievsky G. V., Klochkov V. K. Effects of hydrated forms of C<sub>60</sub> fullerene on amyloid 1-peptide fibrillization in vitro and performance of the cognitive task // J. Nanosci Nanotechnol. 2007. Vol. 7, № 4–5. P. 1479–1485.

9. Porter A. E., Muller K., Skepper J., Midgley P., Welland M. Uptake of C<sub>60</sub> by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: studied by high resolution electron microscopy and electron tomography // Acta Biomater. 2006. Vol. 2, № 4. P. 409–419.

10. Yamago S., Tokuyama H., Nakamura E., Kikuchi K., Kananishi S., Sueki K., Nakahara H., Enomoto S., Ambe F. In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: <sup>14</sup>C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity // Chem. Biol. 1995. Vol. 2, № 6. P. 385–389.

11. Косенко Е. А., Соломадин И. Н., Маров Н. В., Венедиктова Н. И., Погосян А. С., Каминский Ю. Г. Роль гликолиза и антиокислительных ферментов в токсическом действии β-амилоидного пептида Aβ<sub>25–35</sub> на эритроциты // Биоорг. Химия. 2008. Т. 34, № 5. С. 654–660.

12. Roberts J. E., Wielgus A. R., Boyes W. K., Andley U., Chignell C. F. Phototoxicity and cytotoxicity of fullerol in human lens epithelial cells // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008. Vol. 228, №1. P. 49–58.

13. Dementjev A. P., Bezmelnitsin V. N., Ryjkov A. V., Sokolov V. B. Abstract P-II, Book of Abstracts // Proc. of the 12 European Symposium on Fluorine Chemistry. Berlin, Germany, 1998.

14. Bezmelnitsin V. N., Ryjkov A. V., Sokolov V. B. Abstract P-II, Book of Abstracts // Proc. of the 11 European Symposium on Fluorine Chemistry. Bled, Slovenia // J. Fluor. Chem. 1995. Vol. 58, № 2–3. P. 1–23.

15. Maloney K. J., Cape E. G., Gotman J., Jones B. E. High-frequency γ electroencephalogram activity in association with sleep-wake states and spontaneous behaviors in the rat // Neurosci. 1997. Vol. 76, № 2. P. 541–555.

16. Young C. K., McNaughton N. Coupling of theta oscillations between anterior and posterior midline cortex and with the hippocampus in freely behaving rats // Cereb. Cortex. 2009. Vol. 19, № 1. P. 24–40.

## Analysis of rats EEG coherence after intraperitoneal injection of fluorine-containing fullerenes C<sub>60</sub> derivatives

D. S. Sakharov, N. N. Karkischenko, A. A. Filippov, A. V. Ryjkov

In the future fullerenes and their compound with other substances (fullerenyles) can become a widespread product of nanotechnology. Therefore it is necessary to evaluation safety of carbon nanoparticles for a person and environment. In this report we show changes of rats' brain activity electrical coherence (Coh) after an intraperitoneal injection one of fullerenyles solutions: C<sub>60</sub>F<sub>24</sub>, C<sub>60</sub>F<sub>48</sub>, C<sub>60</sub>F(NO<sub>2</sub>), C<sub>60</sub>F<sub>36</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>, C<sub>60</sub>[FNC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>F<sup>-</sup> in a dose 100 mg/kg. In a three minutes after an injection the changes of Coh was observed. Mainly reorganization of Coh occurred in Δ and θ bands, in other ones (8–45 Hz) the changes were minor. After injection one of C<sub>60</sub>F<sub>24</sub>, C<sub>60</sub>F<sub>48</sub>, C<sub>60</sub>F<sub>36</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>, C<sub>60</sub>[FNC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>F<sup>-</sup> Coh decreased in Δ and θ bands between various cortical areas, in second part of experiment number cases with Coh decrease was more for all frequency bands. After injection C<sub>60</sub>F(NO<sub>2</sub>) Coh increased in Δ frequency band at first, in θ band Coh decreased; in second part of experiment Coh decreased in 1–4 Hz frequency band, in other ones patterns of Coh were relative stable an hour. The obtained data convince us again fullerenyles cross the blood-brain barrier, evoking fast reaction of the central nervous system, thus the induced effects can be stable within an hour.

**Key words:** coherence of electrical activity of brain, intraperitoneal injection, fluorine-containing fullerene C<sub>60</sub> derivatives, fullerenyles.