

## ЗМІНИ РІВНЯ МОНОАМІНІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В МИШЕЙ ПІД ВПЛИВОМ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

*К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь\*, О.М.Іщенко\*\**

Національний фармацевтичний університет  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету\*  
Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів\*\*

*Ключові слова: рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1; психотропна дія; серотонін; дофамін; норадреналін; адреналін*

*Поєднання анксиолітичних і антиамнестичних властивостей у лікарських препаратів зустрічається рідко. Отже, створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням медицини та фармації. У статті наведені результати дослідження впливу рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на рівень нейромедіаторів головного мозку у мишей. Встановлено, що АРІЛ-1 подібно до іміпраміну збільшує в головному мозку вміст адреналіну та норадреналіну та виявляє слабку тенденцію до збільшення рівня серотоніну. На тлі АРІЛ-1, який виявляє антиамнестичну та антидепресивну активність, спрямованість змін рівня церебральних моноамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів (але не серотоніну і катехоламінів) наближається до змін під впливом іміпраміну та частково — пірацетаму.*

Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, величезні об'єми інформації, постійна психоемоційна напруга, невпевненість у майбутньому [2]. Вплив цього складного комплексу негативних чинників на організм людини, як правило, здійснюється протягом тривалого часу, що сприяє розвитку невротичних розладів, які часто супроводжуються підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, дратівливістю, тривогою, порушеннями сну, пригніченим настроєм, втратою ін-

тересу до життя, невмотивованими страхами, а також загальним погіршенням функцій ЦНС, зокрема пам'яті, що вимагає комплексного підходу до лікування [6]. Тому існує значна потреба в лікарських препаратах, які покращують пам'ять та чинять анксиолітичну та стреспротекторну дію. Поєднання анксиолітичних і антиамнестичних властивостей у лікарських препаратів зустрічається рідко [8]. Отже, створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням медицини та фармації.

В останні роки значного розвитку набув напрямок досліджень,

пов'язаний із вивченням взаємодії імунної, нервової та ендокринної систем [3, 6]. Доведено, що цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1), здійснюють взаємозв'язок між імункомпетентними та нервовими клітинами та здатні регулювати функції ЦНС [3, 4, 12]. Встановлено, що рецептори до ІЛ-1 знаходяться на мембрані нейронів у різних структурах мозку, а це свідчить про його участь у здійсненні інтегративної функції ЦНС [6, 7, 11].

Рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) у попередніх дослідженнях виявив антидепресивну, анксиолітичну, протисудомну, антиамнестичну та антиалкогольну активність. Наступним кроком стало дослідження впливу АРІЛ-1 на рівень нейромедіаторів головного мозку.

Мета дослідження — з'ясувати вплив АРІЛ-1 на рівень моноамінів — нейромедіаторів головного мозку мишей: серотоніну і катехоламінів (дофаміну та норадреналіну), а також визначити вміст

**К.Г.Щокіна** — канд. фармац. наук, доцент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**С.Ю.Штриголь** — доктор мед. наук, професор кафедри технології ліків з клінічною фармакологією та фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**О.М.Іщенко** — канд. хім. наук, старший науковий співробітник Науково-дослідного інституту особливо чистих препаратів (м. Санкт-Петербург)

Таблиця

**Порівняльний вплив рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на рівень моноамінів головного мозку мишей**

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Інтактний контроль (n=11)	227,6±5,7	52,5±1,9	59,1±3,4	53,7±1,9
АРІЛ-1, 15 мг/кг (n=6)	237,4±6,0	51,4±5,8	68,9±2,5*	62,8±3,0*
Пірацетам, 200 мг/кг (n=13)	222,7±5,0	61,0±8,3	60,5±7,3	54,2±6,3
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6	64,6±6,3	65,5±3,1	64,5±4,2*

Примітка: \* — достовірні відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ).

адреналіну, який синтезується в мозковому шарі наднирників та в головному мозку [9, 13].

### Матеріали та методи

Досліджували тканину головного мозку мишей, яким вводили АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно, а також препарати порівняння пірацетам (“Дарниця”, Україна, 200 мг/кг) та іміпрамін (Melipramin, “Egis”, Угорщина, 25 мг/кг) протягом 4 діб, останнє введення здійснювали за 30 хв до вилучення мозку. Евтаназію тварин виконували шляхом дислокації шийних хребців, вилучали головний мозок при температурі 0-2°C, до аналізу зберігали при температурі -90°C. У тканині головного мозку мишей кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну методом імуноферментного аналізу, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA (IBL International, Німеччина).

Для статистичної обробки використовували t-критерій Стью-

дента та кореляційний аналіз Спірмена за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009.

### Результати та їх обговорення

Результати дослідження наведені в табл. У досліджуваних групах достовірних змін у рівні концентрації серотоніну не спостерігалось. Так, на тлі АРІЛ-1 цей показник був лише на 4,3% вище, ніж у контролі, на тлі пірацетаму — на 1,5%, а іміпраміну — на 4,6% нижче.

Аналіз дії АРІЛ-1, пірацетаму та іміпраміну порівняно з інтактним контролем виявив, що пірацетам та іміпрамін сприяли збільшенню рівня дофаміну на 15,3% та 22,1% відповідно, АРІЛ-1 не змінював вміст дофаміну, але достовірно підвищував рівень норадреналіну та адреналіну на 16,6% та 16,9% відповідно. На тлі іміпраміну рівень норадреналіну та адреналіну також зростав, пірацетам не впливав на вміст даних катехоламінів.

Оскільки важливе значення в нейрохімічних процесах має не

тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними, обчислювали коефіцієнт норадреналін/дофамін. Цей показник дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [1].

На тлі АРІЛ-1 співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну порівняно з інтактним контролем достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшилось (рис. 1). На відміну від АРІЛ-1 іміпрамін та пірацетам сприяли зниженню цього співвідношення. В групі пірацетаму воно досягло достовірного рівня ( $p < 0,05$ ), а на тлі іміпраміну не було вірогідним. Ці дані дозволяють припустити, що АРІЛ-1 та пірацетам більшою мірою, ніж іміпрамін впливають на обіг катехоламінів у головному мозку тварин. Такі властивості притаманні багатьом засобам, що виявляють антидепресивну активність [1].

Як відомо, норадреналін синтезується в головному мозку з дофаміну, адреналін частково теж може утворюватися з норадреналіну в головному мозку [9, 13]. Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт кореляції Спірмена (рис. 2), який складав: 0,44 (контроль), 0,64 (пірацетам), 0,80 (АРІЛ-1), 0,90 (іміпрамін). Тобто під дією всіх препаратів спостерігалось достовірне підсилення взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну. У парі норадреналін-адреналін коефіцієнт кореляції складав: 0,83 (контроль), 0,99 (пірацетам), 0,80 (АРІЛ-1), 0,80 (іміпрамін). Також спостерігалась тен-

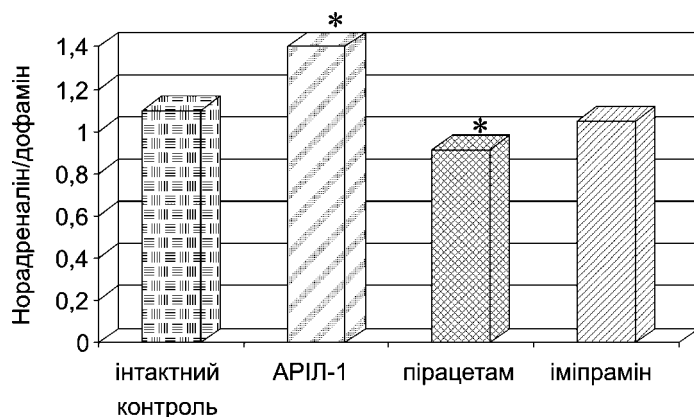


Рис. 1. Порівняльний аналіз АРІЛ-1, пірацетаму та іміпраміну за співвідношенням норадреналін/дофамін у головному мозку мишей  
Примітка: \* — достовірні відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ).

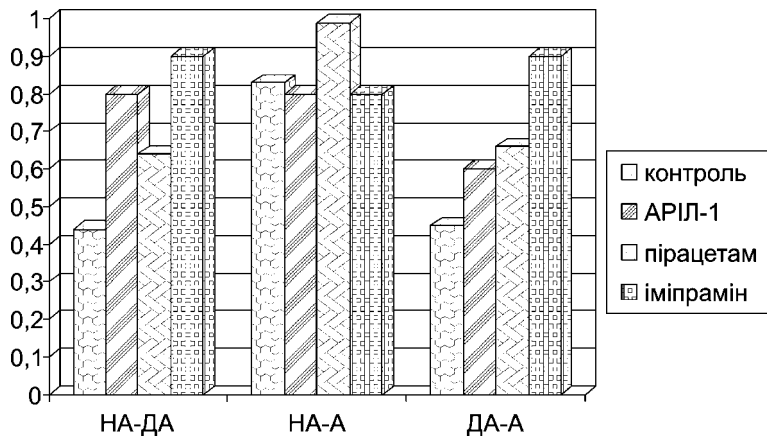


Рис. 2. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Спірмена) між вмістом церебральних катехоламінів під впливом АРІЛ-1, пірацетаму та іміпраміну в мишей  
Примітки: HA-DA — кореляція між рівнем норадреналіну та дофаміну;  
HA-A — кореляція між рівнем норадреналіну та адреналіну;  
DA-A — кореляція між рівнем адреналіну та дофаміну.

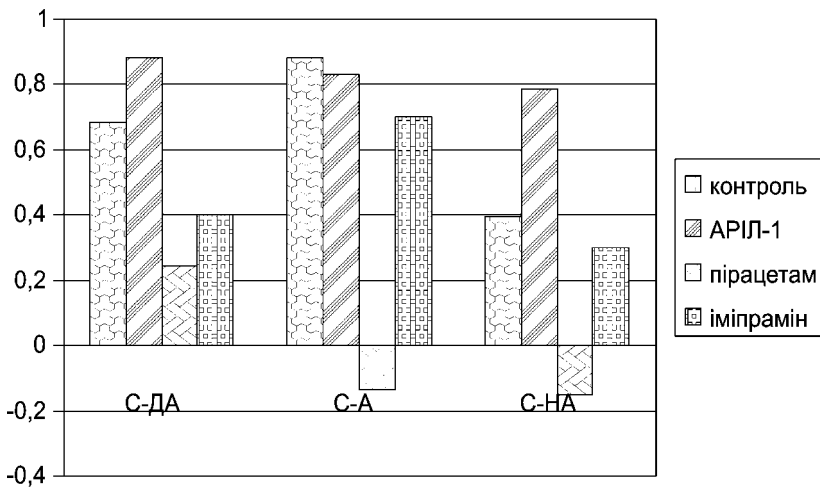


Рис. 3. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Спірмена) між вмістом церебрального серотоніну та катехоламінів під впливом АРІЛ-1, пірацетаму та іміпраміну в мишей  
Примітки: C-DA — кореляція між рівнем серотоніну та дофаміну;  
C-A — кореляція між рівнем серотоніну та адреналіну;  
C-NA — кореляція між рівнем серотоніну та норадреналіну.

денція до посилення зв'язку між дофаміном та адреналіном, коефіцієнт кореляції становив 0,45 (контрольні тварини), 0,66 (пірацетам), 0,60 (АРІЛ-1), 0,90 (іміпрамін). Імовірно, процеси обігу катехоламінів у головному мозку під впливом цих препаратів перебігають більш спряжено.

Між вмістом серотоніну та катехоламінів у контрольній групі існує додатковий зв'язок (рис. 3). На тлі АРІЛ-1 він посилюється в парах серотонін-дофамін і особливо серотонін-норадреналін та залишається майже незмінним у парі серотонін-адреналін. Під впли-

вом іміпраміну та особливо пірацетаму відбуваються протилежні зміни. Дати їх вичерпну інтерпретацію навряд чи можливо, але вони свідчать про специфічне втручання АРІЛ-1 у спряженість нейрохімічних процесів.

До механізмів психотропної активності багатьох препаратів долучається вплив на обмін нейромедіаторів та/або нейромоделюляторів головного мозку. Так, трициклічні антидепресанти зменшують зворотне нейрональне захоплення норадреналіну. Це викликає накопичення медіатора та посилення адренергічного впливу [10].

Адреносенсibiliзувальною здатністю антидепресантів пояснюється активація моторики та їх стимулювальна, психоаналептична дія. Встановлена здатність АРІЛ-1 підвищувати церебральний вміст катехоламінів, а саме норадреналіну та адреналіну, а також, можливо, спряженість катехоламінергічних процесів свідчить про його адренотропну активність. Накопичення двох зазначених катехоламінів, які стимулюють адренергічну нейротрансмісію, відповідає стимулювальному характеру впливу АРІЛ-1 на ЦНС. Спільні риси характеру змін вмісту даних медіаторів на тлі класичного ноотропного засобу пірацетаму та антидепресанта іміпраміну, ймовірно, пояснюють співпадіння відповідних ефектів цих препаратів з антиамнестичною та антидепресивною дією АРІЛ-1. Отже, збільшення рівня адреналіну та норадреналіну, збільшення співвідношення норадреналін/дофамін та спряженості катехоламінергічних процесів у головному мозку можна вважати однією з ланок механізму психотропної дії АРІЛ-1. Але вплив АРІЛ-1 на нейромедіаторні процеси потребує подальшого вивчення, тим більше що за характером спряженості серотонін- та катехоламінергічних процесів він відрізняється від класичних аналогів за психотропними ефектами антидепресанта іміпраміну та ноотропу пірацетаму.

#### ВИСНОВКИ

1. АРІЛ-1 подібно до іміпраміну збільшує в головному мозку вміст адреналіну та норадреналіну та виявляє слабку тенденцію до збільшення рівня серотоніну.

2. Під впливом АРІЛ-1, на відміну від пірацетаму або іміпраміну, церебральний рівень дофаміну не змінюється.

3. На тлі АРІЛ-1, який виявляє антиамнестичну та антидепресивну активність, спрямованість змін рівня церебральних моноамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів (але не серотоніну і катехоламінів) наближається до змін під впливом іміпраміну та частково — пірацетаму.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Эбелькъян К.С. // *Экспериментальная и клиническая фармакол.* — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
2. Вознесенская Т.Г. // *Практикующему неврологу.* — 2007. — №2 (12). — С. 43-49.
3. Данн А., Визорек М., Свиргил А. Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге // *Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии"*, Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С.Пб., 2009. — 664 с.
4. Катафуци Т. Нейромодулирующее действие и механизмы цитокин-индуцированной супрессии медиальных преоптических нейронов // *Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии"*, Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С.Пб., 2009. — 664 с.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — С.Пб.: ООО "Изд-во Фолиант", 2008. — 552 с.
6. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1999. — №1. — С. 56-63.
7. Симбирцев А.С. // *Цитокины и воспаление.* — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22.
8. Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії / За ред. проф. Т.С.Мищенко, проф. В.С.Підеоритова // *Довідник лікаря "Невролог Психіатр"*. — К.: "Доктор-Медіа". — 2008. — С. 624.
9. Ciaranello R.D., Barchas R.E., Byers G.S. et al. // *Nature.* — 1969. — Jan 25. — Vol. 221 (5178). — P. 368-369.
10. Damberg M., Ekblom J., Oreland L. // *Life Sci.* — 2000. — Dec. 29. — Vol. 68 (6). — P. 669-678.
11. Hallegua D.S., Weisman M.H. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — №61 (11). — P. 960-967.
12. Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A. et al. // *Magn. Reson. Med.* — 2008. — №59. — P. 1239-1249.
13. Torda C. // *Br. J. Pharmacol.* — 1977. — Sept. Vol. 61 (1). — P. 5-8.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 30.04.2010 р.