

## ВЛИЯНИЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТА ГАЛОДИФ НА АЛКОГОЛЬНУЮ МОТИВАЦИЮ, РЕЦЕПТОРНЫЕ СИСТЕМЫ И ЦИТОКИНЫ В МОЗГЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© 2018 г. И. В. Савкин<sup>1\*</sup>, Е. В. Маркова<sup>1,2</sup>, Т. В. Шушпанова<sup>3</sup>,  
Т. П. Новожеева<sup>3</sup>, В. А. Козлов<sup>1</sup>

\*E-mail: i.v.savkin@ngs.ru

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-Исследовательский институт фундаментальной  
и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «НГПУ» Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского  
медицинского центра, Томск, Россия

Целью данной работы было исследование эффектов оригинального препарата галодиф с выявленной противосудорожной активностью (действующее вещество мета-хлорбензгидрилмочевина) на функционирование системы альфа-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты при экспериментальном алкоголизме. Показан позитивный патогенетический эффект действующего вещества препарата, заключающийся в снижении патологического влечения к алкоголю, изменении свойств системы ГАМКа-Р/БДР головного мозга и снижении уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1β в определенных его структурах, что открывает перспективы использования антиконвульсантов в наркологической практике.

**Ключевые слова:** галодиф, алкоголизм, рецепторы головного мозга, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210002656-6

### Авторы:

**Савкин И. В.**, научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Маркова Е. В.**, заведующая лабораторией нейроиммунологии, г. н. с. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», профессор ФГБОУ ВО «НГПУ», Новосибирск, Россия;

**Шушпанова Т. В.**, в. н. с. лаборатории клинической психо-нейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск, Россия;

**Новожеева Т. П.**, с. н. с. лаборатории клинической психо-нейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск, Россия;

**Козлов В. А.** научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия.

Мишенями воздействия алкоголя в центральной нервной системе (ЦНС) являются альфа рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМКа-Р), представляющие основную тормозную нейротрансмиттирующую систему ЦНС и играющие центральную роль в медиации эффектов этанола [1]. Установлено также присутствие ГАМКа-Р в других органах и тканях, в частности, подтверждено существование функ-

циональных ГАМКа-Р на поверхности Т-лимфоцитов [2]. Хроническое употребление алкоголя вызывает также нейроадаптивные изменения бензодиазепиновых рецепторов (БДР). Бензодиазепины, контактирующие с определенными сайтами на ГАМКа-Р, бензодиазепиновыми рецепторами (БДР), изменяют его конформацию и модулируют его функцию, потенцируя процессы торможения в структурах мозга, влияющих на активность различных нейротрансмиттерных систем [3]. Модулирующее действие на БДР показано для оригинального препарата галодиф, обладающего противосудорожной активностью, действующим веществом которого является мета-хлорбензгидрилмочевина (мХБГМ) [4]. Хроническое воздействие алкоголя вызывает нейроадаптивные изменения в мозге и нарушение нейроиммунной взаимосвязи, что приводит к хронизации заболевания.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния мета-хлорбензгидрилмочевины (мХБГМ), в качестве действующего вещества оригинального препарата галодиф с выявленной противосудорожной активностью на свойства системы ГАМКа-Р/БДР и уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β в структурах головного мозга.

**Материалы и методы.** Мышей-самцов (CBAxС57Bl/6)F1 ( $n = 60$ ), крыс-самцов линии Вистар в состоянии алкогольной зависимости, сформированной путем принудительной алкоголизации (10% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 6 месяцев) подвергали внутрижелудочному введению мХБГМ виде суспензии на 1% крахмальной слизи в действующей концентрации 11,6 мг/кг в сутки в условиях свободного выбора между 10% раствором этанола и водой в течение 14 суток (двухбутылочный оральный тест) с ежедневным замером потребления жидкостей каждым животным. Оценивали уровень ИЛ-1 $\beta$  в лизатах структур головного мозга до и после приема препарата методом ИФА (наборы производства R&D Systems) в соответствии с инструкцией фирмы производителя. Свойства БДР «центрального» (синаптического) и «периферического» (митохондриального) типа были исследованы в мембранных фракциях, полученных из коры головного мозга крыс с использованием селективных лигандов: [ $^3\text{H}$ ] флунизепам и [ $^3\text{H}$ ] Ro5-4864. Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) и правилами лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, N267).

**Результаты.** После 2-дневного приема оригинального соединения мХБГМ, являющегося действующим веществом антиконвульсанта галодиф у всех мышей (CBAxС57Bl/6)F1 в состоянии хронического алкоголизма регистрировалось снижение количества потребляемого раствора этанола и повышение потребления воды в условиях свободного выбора; после 4 дней приема препарата животные полностью отказались от приема алкоголя. Аналогичное влияние соединения, направленное на снижение патологического влечения к алкоголю, показано для крыс Вистар.

В коре головного мозга животных с алкогольной зависимостью, по сравнению со здоровыми животными, аффинность связывания [ $^3\text{H}$ ] флунизепам и [ $^3\text{H}$ ] Ro5-4864 с синаптосомными и митохондриальными мембранами была снижена, но поверхностная плотность рецепторов была повышена. Введение мХБГМ в значительной степени влияло на свойства БДР в коре головного мозга, преимущественно путем снижения их плотности. Прием мХБГМ

увеличивал сродство БДР коры головного мозга у крыс, зависимых от алкоголя, что приводило к увеличению нейротрансмиссии ГАМК в головном мозге этих животных и вызывало снижение потребления алкоголя.

Нейроиммунные факторы, включая цитокины, способствуют изменениям функций мозга, связанных с формированием состояний зависимости от психоактивных веществ [5]; в частности, немаловажную роль играет взаимодействие ключевого регуляторного цитокина ИЛ-1 с ГАМКа-Р. Исследование количественного содержания ИЛ-1 $\beta$  в структурах головного мозга животных в состоянии алкогольной зависимости после курсового приема мХБГМ выявило существенное снижение цитокина в коре и гиппокампе, причем в последнем изменение уровня ИЛ-1 $\beta$  было наиболее выражено (на 56%).

Следовательно, продемонстрирован позитивный эффект соединения мета-хлорбензгидрилмочевины, действующего вещества оригинального антиконвульсанта галодиф при экспериментальном алкоголизме, основанный на переориентации сети молекулярных процессов системы ГАМКа-Р/БДР, заключающийся в снижении патологического влечения к алкоголю, изменении свойств системы ГАМКа-Р/БДР головного мозга и снижении уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  в определенных его структурах. Полученные данные дают экспериментальное обоснование применения противосудорожных препаратов, стимулирующих ГАМК-нейротрансмиссию, проявляющих анксиолитические свойства без выраженного седативного эффекта в лечении алкогольной зависимости.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Centanni S. W., Teppen T., Risher M. L., et al. Adolescent alcohol exposure alters GABAA receptor subunit expression in adult hippocampus. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014, 38, 2800–2808.
2. Tian J., Chau C., Hales T. G., Kaufman D. L. GABA receptors mediate inhibition of T-cell responses. *J. Neuroimmunol.* 1999, 1, 21–28.
3. Lingford A., Hughes A. R., Watson B., Kalk N. Et al. Neuropharmacology of addiction and how it informs treatment. *Br. Med. Bull.* 2010, 96, 93–110.
4. Shushpanova T., Novozheeva T., Solonskii A., Bokhan N., Markova E. Molecular targets of the ethanol and original anticonvulsant in the treatment of alcohol dependence. *European Psychiatry.* 2017, 41(S), 350.
5. Markova E., Kozlov V. Perspectives of the cells therapy in the treatment of drug abuse. *European Psychiatry.* 2015, 30 (S1), 1567.

## ANTICONVULSANT GALODIF INFLUENCE ON ALCOHOL MOTIVATION, BRAIN RECEPTOR SYSTEMS AND CYTOKINE IN EXPERIMENT

© 2018 I. V. Savkin<sup>1\*</sup>, E. V. Markova<sup>1,2</sup>, T. V. Shushpanova<sup>3</sup>,  
T. P. Novozheeva<sup>3</sup>, V. A. Kozlov<sup>1</sup>

\*E-mail: i.v.savkin@ngs.ru

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology", Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Research institute of mental health, Tomsk national research medical center, Tomsk, Russia

The aim of this work was to investigate the effects of the original drug galodif (the active substance meta-chlorobenzhydrylurea) with the detected anticonvulsant activity on GABA<sub>A</sub>-receptors system functioning in experimental alcoholism. It was shown the positive pathogenetic effect of the meta-chlorobenzhydrylurea, which consists in reducing the pathological desire for alcohol, changing the properties of the brain GABA<sub>A</sub>-R/ BDR system and reducing the pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  level in certain brain structures. The results of the study open up the prospects of using anticonvulsants in narcological practice.

*Key words:* galodiph, alcoholism, brain receptors, cytokines

### Authors:

**Savkin I. V.**, ✉ scientific researcher of neuroimmunology laboratory, FSBSI "Research institute of fundamental and clinical immunology", Novosibirsk, Russia; **E-mail:** i.v.savkin@ngs.ru;

**Markova E. V.**, head of the neuroimmunology laboratory, FSBSI "Research institute of fundamental and clinical immunology", professor of the Novosibirsk state pedagogical university, Novosibirsk, Russia;

**Shushpanova T. V.**, leading researcher of the clinical psychoneuroimmunology and neurobiology laboratory Research institute of mental health, Tomsk national research medical center, Tomsk, Russia;

**Novozheeva T. P.**, senior researcher of the clinical psychoneuroimmunology and neurobiology laboratory Research institute of mental health, Tomsk national research medical center, Tomsk, Russia;

**Kozlov V. A.** scientific director FSBSI "Research institute of fundamental and clinical immunology", professor of the Novosibirsk state pedagogical university, Novosibirsk, Russia.