

Нейромодулирующий эффект оригинального синтетического лиганда бензодиазепиновых рецепторов у длительно алкоголизированных мышей

Савкин И.В., Маркова Е.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

Neuromodulatory effect of an original synthetic benzodiazepine receptor ligand in long-term alcoholized mice

Savkin I.V., Markova E.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Yadrincsvskaya street 14, Novosibirsk 630099, Russian Federation

В настоящее время активно изучается роль иммунной системы в патогенезе различных психических расстройств, в частности химических зависимостей. Одним из молекулярных механизмов, лежащих в основе нейроиммунных взаимодействий, как в норме, так и при зависимости от этанола, является общность рецепторной системы иммунокомпетентных клеток и нейронов по отношению к таким сигнальным молекулам, как цитокины и нейротрансмиттеры [1-3]. Особый интерес представляет наличие рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А, являющихся основной мишенью этанола в ЦНС, на поверхности Т-лимфоцитов. Согласно современной парадигме, важнейшим патогенетическим механизмом хронического алкоголизма является нейровоспаление. При этом в патологический процесс вовлекаются клеточные компоненты как неадаптивного, так и адаптивного иммунитета. Ключевую роль в поддержании патологического состояния играют молекулы комплекса ГАМК-Р, молекулы семейства Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитокины. Потребление этанола вызывает стабильную длительную активацию микроглии преимущественно в гиппокампе, опосредованную TLR [3]. Был идентифицирован также альтернативный путь активации TLR4, опосредованный ГАМК-Р, приводящий к изменению баланса лигандов про- и противовоспалительных цитокинов на нейронах, который участвует в механизмах нарушения процессов высшей нервной деятельности при алкоголизме [1]. Орто-фторбензонал является синтетическим лигандом комплекса БДР/ГАМК-Р, который, как было установлено нами ранее, обладает иммуномодулирующими свойствами, опосредованными лимфоцитарными ГАМК-Р [2, 4].

Целью данной работы было изучение влияния синтетических лигандов ГАМК-Р орто-фторбензонала на функциональную активность нервной и иммунной систем при экспериментальном алкоголизме.

Материалы и методы. Мышам-самцам (СВАхС57В1/6)F1 в состоянии алкогольной зависимости вследствие 6-месячного принудительного введения 10% этанола внутрижелудочно вводили орто-фторбензонал (100 мг/кг в течение 10 дней). Орто-фторбензонал был разработан и синтезирован на кафедре биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета. Формирование алкогольной зависимости оценивали однократным введением налоксона (3 мг/кг подкожно) с последующей визуальной оценкой признаков «абстинентного синдрома». Оценивали потребление алкоголя, поведение и иммунные показатели длительно алкоголизированных животных до и после введения орто-фторбензонала.

Результаты. Суточное потребление этанола у мышей с алкогольной зависимостью снижалось, начиная со 2 суток введения орто-фторбензонала; на 4-е сутки потребление этанола в условиях свободного выбора с водой (2-х бутылочный тест) полностью прекращалось, что свидетельствовало о снижении алкогольной мотивации. Хроническое воздействие этанола, как и ожидалось, приводило к значительному снижению поведенческой активности животных в тесте «Открытое поле». Это является хорошо известным фактом, поскольку для хронического алкоголизма характерно цитокин-опосредованное депрессивно-подобное поведение. В частности, взаимодействие ключевого регуляторного цитокина ИЛ-1 β с ГАМКА-Р опосредует локомоторно-депрессивные эффекты. У длительно алкоголизированных мышей после курсового введения орто-фторбензонала: выраженная стимуляция двигательной (горизонтальная локомоторная) и исследовательской (вертикальная локомоторная) активностей зарегистрирована на фоне изменения уровней ИЛ-1 β , а также других цитокинов (ИЛ-6, ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-

10) в отдельных структурах головного мозга (гиппокамп, фронтальная кора, стриатум, гипоталамус), свидетельствующего о снижении нейровоспаления. Выявлена также стимуляция гуморального и клеточного иммунного ответа, оцениваемая соответственно по относительному количеству антителопродуцирующих клеток селезенки и выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа. Интенсивность иммунного ответа у длительно алкоголизованных мышей после курсового введения орто-фторбензонала была сопоставима с таковой в группе здоровых животных соответствующего возраста. Одним из механизмов стимуляции иммунного ответа может быть показанное нами ранее свойство орто-фторбензонала к ГАМК-Р - опосредованной модуляции спонтанной и митоген-стимулированной пролиферативной активности лимфоцитов у мышей в состоянии экспериментального алкоголизма [5].

Заключение. Оригинальный синтетический лиганд бензодиазепиновых рецепторов орто-фторбензонал после курсового введения снижает алкогольную мотивацию и оказывает позитивный нейроиммунотулиру-

ющий эффект, действуя на молекулярные мишени этанола в ЦНС и иммунной системе.

Благодарности: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета РФ (НИИФКИ, тема № 122011800324-4 (2021 – 2023 гг)). Авторы благодарят к.б.н. Шушпанову Т.В, за предоставление орто-фторбензонала для исследования.

Список литературы

1. Aurelian L., Balan I. GABA A R $\alpha 2$ -activated neuroimmune signal controls binge drinking and impulsivity through regulation of the CCL2/CX3CL1 balance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(10): 3023–3043. DOI: 10.1007/s00213-019-05220-4
2. Маркова Е.В. *Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии*. Красноярск, 2021. 184 с.
3. Lawrimore C.J., Coleman L.G., Zou J., Crews F.T. Ethanol Induction of Innate Immune Signals Across BV2 Microglia and SH-SY5Y Neuroblastoma Involves Induction of IL-4 and IL-13. *Brain Sci*. 2019; 9(9): 228. DOI: 10.3390/brainsci9090228
4. Markova E., Savkin I., Knyazheva M., Shushpanova T. Original compound with anticonvulsant activity in the treatment of alcoholism. *European Psychiatry*. 2021; 64(S1): 821–822. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.2171
5. Markova E., Savkin I. Modulated in vitro lymphocytes in the treatment of alcoholism: experimental study. *European Psychiatry*. 2021; 64(S1): 821. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.2171