

связывания $[G\text{-}^3H]Ro\ 48\text{-}8587$ (селективный антагонист) и $[G\text{-}^3H]LY\ 354740$ (селективный агонист) с AMPA- и mGluR- рецепторами коры мозга, соответственно. Результаты экспериментов *ex vivo* оценивали с помощью рассчитанных величин K_d и B_{max} , отражающих степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), соответственно.

Результаты и обсуждение. Оба ноотропа увеличивали уровень исследовательской активности у мышей BALB/c, но только пирацетам снижал тревожность у BALB/c и повышал эффективность исследовательского поведения у мышей C57BL/6. Величины K_d AMPA- и mGluR- рецепторов оставались неизменными под влиянием обоих препаратов у двух линий. В группах мышей BALB/c и C57BL/6 введение нооглютила уменьшало количество мест связывания $[G\text{-}^3H]Ro\ 48\text{-}8587$ с AMPA-рецепторами на 14% и 12%, соответственно. Пирацетам в исследуемых группах мышей не оказывал воздействия на этот параметр. В отношении mGluR-рецепторов влияние препаратов не сказывалось на величинах B_{max} мышей BALB/c, а у мышей C57BL/6 лишь пирацетам приводил к снижению плотности мест связывания $[G\text{-}^3H]LY\ 354740$ на 21%, что предполагает наличие у нооглютила иного механизма фармакологического действия. Ранее в нашей лаборатории было обнаружено, что нооглютил проявляет фармакологически значимую конкуренцию с $[G\text{-}^3H]Ro\ 48\text{-}8587$ за рецепторные места связывания с величиной $IC_{50}=6.4\pm 0.2$ мкмоль/л. При этом препарат не оказывает сколь-нибудь значимых эффектов на связывание меченых лигандов с NMDA- и mGluR- рецепторами, демонстрируя избирательность действия. Можно предположить, что нооглютил непосредственно влияет на AMPA-рецепторы мозга мышей C57BL/6 и BALB/c, уменьшая их количество.

Выводы.

1. У мышей BALB/c оба препарата положительно влияют на исследовательское поведение, но только пирацетам снижает уровень тревожности.
2. Плотность AMPA-рецепторов только под влиянием нооглютила уменьшается на 14% у мышей BALB/c и на 12% у C57BL/6. Плотность mGluR-рецепторов у мышей C57BL/6 снижается на 21% только под воздействием пирацетама.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ – МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Вастьянов Р.С., Шандра А.А., Годлевский Л.С.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Цитокины и факторы роста (ФР) – низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками и способные модулировать их функциональную активность. В физиологических условиях спектр их активности весьма незначителен, однако в патологических условиях отмечается резкое и мгновенное увеличение количества цитокинов и родственных им ФР, обладающих как местной, так и дистантной политропной активностью (Galic M.A. et al., 2012; Vezzani A. et al., 2013). В организме цитокины преимущественно модулируют активность иммунной и нервной систем (НС). Важно, что именно НС регулирует процессы синтеза и высвобождения цитокинов. В организме нейроиммунные взаиморегуляторные влияния являются двусторонними: с одной стороны, выработка цитокинов, ФР и других продуцентов иммунных клеток находится под четким тоническим контролем НС, а, с другой стороны, секретируемые нейронами субстанции (нейропептиды и нейротрансмиттеры) влияют непосредственно на активность цитокинов и регулируют таким образом выраженность иммунных процессов (Jankowsky J.L., Patterson P.H., 2001).

Цитокины и ФР опосредуют ответные локальные и системные реакции мозга в ответ на развитие в ЦНС воспаления, инфекционного, травматического и иных видов повреждений. Судороги оказывают выраженное и длительное влияние на структуры головного мозга. Вследствие судорог отмечаются гибель нейронов, усиление процессов

нейрогенеза, аксональный спрутинг, реактивный глиоз, активация и пролиферация астроцитов и оставшейся микроглии. Цитокины и ФР являются естественными кандидатами на опосредование этих патологических процессов, поскольку известна их роль в регуляции образования и гибели нейронов и реорганизации нейрональных ансамблей.

Цель исследования – обобщение результатов изучения эффектов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО) и интерлейкина-1-бета (ИЛ-1) с акцентом на их влияние на изменения поведения экспериментальных животных и модуляцию выраженности экспериментального судорожного синдрома для выяснения патогенетической роли цитокинов в механизмах эпилептогенеза.

Материалы и методы. Исследования проводили на крысах-самцах линий Вистар и WAG/Rij в условиях хронического эксперимента. Обращение с животными и все экспериментальные манипуляции и процедуры проходили в соответствии с международными требованиями по работе и обращению с лабораторными животными разных видов (National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals, US National Research Council, 1996).

Электростимуляционный киндлинг воспроизводили посредством электрического раздражения левой базолатеральной миндалины. Рекомбинантный ФНО человека («Sigma», USA, lot N096H6656) вводили крысам через 24 ч после последней электрической стимуляции (ЭС) в растворе с фосфатным буфером в дозе 5.0 мкг/кг. Контрольным животным вводили аналогичные объемы физиологического раствора. Для изучения концентрации ФНО в ткани мозга и сыворотке крови крыс их умерщвляли через 24 ч после последней ЭС. Мозг животных извлекали при температуре 4°C, взвешивали, после чего гомогенизировали и центрифугировали в течение 10 мин. Изымали кровь, которую центрифугировали в течение 10 мин с целью получения сыворотки. Концентрацию ФНО определяли при помощи системы 'Biotrack' (Amersham Pharmacia Biotech, USA) с использованием селективных антител к ФНО.

Результаты и обсуждение. В течение первых 5 ч с момента введения интактным крысам ИЛ-1 увеличивалась продолжительность генерирования спайк-волновых разрядов (СВР). Активность мозга животных мониторировалась в течение 72 ч, и длительность генерирования СВР под влиянием ФНО возрастала в течение времени с 7 по 18 ч с момента введения. Были получены различные по временным характеристикам эффекты двух исследованных цитокинов на длительность СВР. Возможно предположить, что ИЛ-1 увеличивал продолжительность генерирования СВР, усиливая поступление ионов кальция внутрь клеток посредством взаимодействия с NMDA-рецепторами. Учитывая «отсроченный» эффект ФНО на исследованный параметр, его действие, вероятно, было не первичным, а индуцированным эффектом ИЛ-1.

Выявлено увеличение концентрации ИЛ-1 в мозге (в 4 раза) и плазме крови (в 6,5 раз) киндлинговых крыс по сравнению с таковыми показателями в контроле через 24 ч после последней ЭС миндалины.

Показано также увеличение концентрации ФНО в мозге и плазме крови у крыс с киндлингом миндалины. Исследуемые величины концентрации цитокина, отмеченные нами через 24 ч после последней тестирующей ЭС миндалины, в мозге в 1,9 раза, а в крови в 6,3 раза превышали соответствующие показатели в контрольных наблюдениях.

При киндлинге миндалины концентрации ФНО в ткани коры головного мозга в 2,2 раза, а в мозжечке – в 2,1 раза превышали соответствующие показатели у контрольных крыс. В условиях ЭС мозжечка концентрации ФНО в тканях коры мозга и мозжечка не различались с соответствующими показателями у крыс в контроле.

При системном введении ФНО через 24 ч после последней ЭС миндалины у киндлинговых крыс усиливается выраженность поведенческих и ЭЭГ-коррелятов судорожной активности. Проведенная ЭС миндалины через 24 ч после экзогенного введения ФНО увеличивала число крыс с генерализованными клонико-тоническими реакциями, в 2 раза сокращала длительность судорог по сравнению с аналогичными данными у киндлинговых крыс без введения данного цитокина. На ЭЭГ после введения ФНО отмечалось удлинение времени генерирования разряда последствия.

По всей видимости, при киндлинге повышенная выработка ИЛ-1 происходит под влиянием первичного увеличения выработки ФНО. У крыс линии WAG/Rij, генетически предрасположенных к абсансным судорогам, в возрасте 2-6 месяцев уровень ФНО не изменялся (Luijtelea E.L.J.M. et al, 2004), что позволяет предположить специфическую роль данного цитокина в условиях экспериментальных моделей судорожных состояний.

Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что значение интерлейкинов в условиях киндлинг-вызванной хронической судорожной активности заключается в предрасположении к действию эпилептогенных факторов, что позволяет исключить их воздействия на процессы деполяризации мембраны.

Отмечены просудорожные эффекты исследовавшихся цитокинов в условиях хронического судорожного синдрома. Показанное усиление выраженности киндлинговых судорог под влиянием ФНО свидетельствует в пользу того, что под его влиянием нарушаются прежде всего центральные механизмы генерирования судорог. Возможно, аналогичное влияние оказал факт повышения концентрации ФНО в крови. Показанные центральные эффекты исследуемого цитокина после его введения свидетельствуют о факте проницаемости ГЭБ для него в условиях киндлинговых судорог, что подтверждает предположения о взаимосвязи воспаления и судорог (Vezzani M., 2005; Вастьянов P.C. и др., 2006; Vezzani M. et al., 2013).

По всей видимости, проэпилептогенные эффекты цитокинов связаны с облегчением процесса распространения судорожной активности, но не со снижением порога возникновения судорожного синдрома. Данные, показавшие сходные концентрации ФНО в условиях амигдаларного киндлинга в коре мозга и участках лимбической системы, известных сниженным порогом инициации судорожных реакций, и в ткани мозжечка свидетельствует о вовлечении указанных структур мозга в процесс формирования киндлинговых судорог.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу вовлечения дисфункции иммунной системы в патогенез хронической судорожной активности. Возникшая нервно-иммунная дисрегуляция подчеркивает характер и временные параметры выявленных взаимосвязей между нервной и иммунной системами в условиях хронического судорожного синдрома.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ НА ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Вельчинская Е.В., Вильчинская В.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Одним из наиболее успешных направлений поиска новых противоопухолевых средств является исследование антиметаболитов пуринового обмена, которые выступают в качестве преформированных соединений в цепочке биосинтетических процессов (ДНК, РНК, специфические белки), тормозят рост опухоли. В связи с этим работа, посвященная проблемам создания противоопухолевых препаратов на основе производных соединений пуринового ряда, представляет собой значительный научный интерес. **Целью** данной работы является получение преформированных пуринов, изучение их химических и физико-химических характеристик, изучение биологических свойств, а именно противоопухолевой активности.

Материалы и методы. Объектами исследований были: новые производные бензимидазола, синтезированные на основе бензимидазола и фторотана. Индивидуальность синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластине Silufol-254 в системе растворителей ацетонитрил-гексан, 2:1. ГЖХ проводили на газожидкостном хроматографе «Perkin Elmer» с УФ-детектором («Perkin», Germany). ИК-спектры записывали на спектрофотометре UR-20 («Charles Ceise Hena», Germany).