

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СУКЦИНАТА ФЕНОТРОПИЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Самотруева М.А.¹, Тюренок И.Н.², Теплый Д.Л.³,
Сережникова Т.К.¹, Магомедов М.М.¹,
Берестовицкая В.М.⁴, Васильева О.С.⁴

¹ Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань

² Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

³ Астраханский государственный университет, г. Астрахань

⁴ Российский государственный университет им. Герцена

Резюме. На моделях циклофосфамидной иммунодепрессии и липополисахаридного иммунного стресса были изучены психоиммуномодулирующие свойства нового производного фенотропила — сукцината фенотропила — при внутрибрюшинном введении различным курсом (от однократного до 7-ми дневного) в разных дозах (25 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг). Установлено, что изучаемое вещество проявляет способность устранять нарушения со стороны различных звеньев иммунной системы. Кроме того, сукцинат фенотропила восстанавливает поведенческие реакции в Суок-тесте. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности разработки данного вещества как средства коррекции нейроиммунных нарушений.

Ключевые слова: сукцинат фенотропила, нейроиммунокоррекция, «иммунный» стресс, иммунодепрессия, циклофосфамид, липополисахарид, экспериментальная модель

Samotrueva M.A., Tiurenkov I.N., Tioplyi D.L., Serezhnikova T.K., Magomadov M.M., Berestovitskaya V.M., Vasilieva O.S.

STUDYING PSYCHOIMMUNOMODULATING EFFECT OF SUCCINATE PHENOTROPIL IN EXPERIMENTAL MODEL

Abstract. Psychoimmunomodulating properties of phenotropil succinate, a new phenotropil derivative, were studied in a model of cyclophosphamide-induced immunodepression and lypopolysaccharide-induced immune stress, following intraperitoneal injections of the drug at different schedules (from a single injection up to a 7-day course), and at varying doses (25 mg/kg, 50 mg/kg, and 100 mg/kg). It was found that the studied substance shows a clear ability to eliminate disorders of various immune compartments. Moreover, phenotropil succinate was able to restore behavioral reactions in “Suok-test”. These results provide evidence for development of this substance aimed for correction of neuroimmune disturbances. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 1, pp 55-60)

Keywords: succinate phenotropil, neuroimmune correction, “immune” stress, immunodepression, cyclophosphamide, lypopolysaccharide, in vivo model

Система иммунитета является одной из систем организма, обладающих свойствами саморегуляции и самоуправления, многочисленными

Адрес для переписки:

Самотруева Марина Александровна
414000, г. Астрахань, ул. Гилянская, 50.
E-mail: ms1506@mail.ru

анатомо-функциональными связями с другими системами организма, в том числе и с нервной [2, 5]. На иммунную и нервную системы оказывают влияние большое количество экзогенных (социальные, экологические, медицинские и др.) и эндогенных (соматические и инфекционные болезни, эндокринные нарушения и т.д.) фак-

торов, которые изменяют их функциональную активность. Так, со стороны иммунной системы возможно развитие иммунного дисбаланса, проявляющегося цитокиновой дисрегуляцией, нарушением клеточного, гуморального звеньев иммунной системы, а также фагоцитарной активности лейкоцитов вследствие активации всей системы или отдельных ее звеньев, либо ее супрессии. При патологии центральной нервной и иммунной систем изменяется метаболизм биогенных аминов в гипоталамусе, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и поведенческие реакции (психомоторная активность, пищевая и исследовательская мотивации) [3, 8].

Взаимодействие нервной и иммунной систем реализуется посредством медиаторов, синтезируемых клетками обеих систем и воздействующих на специфический рецепторный аппарат. Одним из таких факторов является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [6]. К настоящему времени получено достаточное количество фактического материала, позволяющего рассматривать участие ГАМК, ГАМК-ергической системы и ГАМК-ергических веществ в процессах нейроиммунотенуляции [4].

В связи с вышеизложенным, становится очевидным необходимость поиска среди аналогов естественных нейромедиаторов новых фармакологических средств коррекции нейроиммунных нарушений, развивающихся на фоне различной патологии.

Целью нашей работы явилось изучение психоиммунокорригирующих свойств нового производного ГАМК — сукцината фенотропила на моделях циклофосфамидной иммунодепрессии и липополисахаридного иммунного стресса.

Материалы и методы

Исследование проведено на 120 мышах линии СВА обоего пола 3-4 мес. и 48 крысах линии Wistar обоего пола 5-7 мес. возраста, полученных из питомника филиала «Андреевка» ГУ НЦБМТ РАМН. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986).

В ходе эксперимента были поставлены следующие серии опытов: в 1-й серии на мышах линии СВА изучена иммунотропная активность сукцината фенотропила в аспекте «доза-эффект»; во 2-й и 3-й сериях на крысах линии Wistar исследовано психоиммунотенулирующее действие

сукцината фенотропила на моделях иммунодепрессии и «иммунного» стресса соответственно.

В каждой серии эксперимента животных разбивали на следующие группы ($n = 8$): 1-ая группа получала в качестве «плацебо» физиологический раствор (контроль № 1 — «плацебо»), 2-ая группа была представлена животными с моделированной иммунодепрессией или «иммунным» стрессом (контроль № 2). 3-ая группа — животные с иммунодепрессией (опыт 3.1, 3.2, 3.3) или «иммунным» стрессом (опыт 3.4), получавшие сукцинат фенотропила согласно схеме в каждой серии эксперимента (опыт). Воспроизводили следующие экспериментальные модели: иммунологическую недостаточность — внутрибрюшинным введением циклофосфамида («Деко», Россия) в дозе 150 мг/кг; «иммунный» стресс (гипериммунизация) — внутрибрюшинным введением липополисахарида (ЛПС) *Pseudomonas aeruginosa* в дозе 100 мкг/кг [1]. Сукцинат фенотропила вводили через 1 ч после введения циклофосфамида или липополисахарида.

Иммунный статус организма изучали на основании реакции гиперчувствительности замедленного типа с определением индекса реакции (ИР ГЗТ), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител, латексного теста по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови с определением фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) [7]. В качестве антигенного стимула во всех группах использовали эритроциты барана (ЭБ). Психоэмоциональное состояние животных оценивали в Суок-тесте.

Все манипуляции с животными проводились согласно Международным правилам GLP. Полученные данные обработаны статистически с применением t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При изучении иммунокорригирующей активности сукцината фенотропила в аспекте «доза-эффект» животные опытных групп (3.1, 3.2, 3.3) получали изучаемое вещество однократно внутрибрюшинно в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг соответственно. Результаты представлены в таблице 1.

Применение сукцината фенотропила в дозе 25 мг/кг сопровождалось увеличением всех изученных показателей в сравнении с иммунодепрессивными животными ($p_2 < 0,05$). Наиболее эффективной доза 25 мг/кг была в отношении клеточного звена иммунитета, т.к. вещество в этой дозе оказывало стимулирующее влияние ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Титр гемагглютининов в РПГА

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА ФЕНОТРОПИЛА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ В РАЗНЫХ ДОЗАХ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

Показатели иммунного статуса Группы животных	ИР ГЗТ, М±m, %	Титр антител в РПГА, М±m, Ig	Фагоцитарное число, М±m	Фагоцитарный индекс, М±m, %
Контроль 1: (физ. раствор) n = 8	12,9±0,8	1,2±0,08	70,6±1,3	13,4±0,56
Контроль 2: Циклофосфамид (150 мг/кг) n = 8	7,2±0,6Δ	0,5±0,1Δ	53,9±1,5Δ	7,3±0,27Δ
Опыт № 3.1: Сукцинат фенотропила (25 мг/кг) + циклофосфамид (150 мг/кг) n = 8	16,7±0,5*Δ	1,2±0,6*	60±1,7*	10,7±0,3*
Опыт № 3.2: Сукцинат фенотропила (50 мг/кг) + циклофосфамид (150 мг/кг) n = 8	26,1±3,8*Δ	0,9±0,06*	72,9±2,1*	13,9±0,2*
Опыт № 3.3: Сукцинат фенотропила (100 мг/кг) + циклофосфамид (150 мг/кг) n = 8	11,6±1,4*	0,66±0,09*	59,6±2,3	9,5±0,37*

Примечание. Δ и * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем № 1 и контролем № 2 соответственно.

достиг значений в контроле № 1 ($p_2 < 0,05$). Показатели же фагоцитарной активности нейтрофилов оставались достоверно ниже, чем в контроле «плацебо» ($p_2 > 0,05$).

Доза исследуемого вещества 50 мг/кг была эффективной в отношении повышения всех изученных показателей. Так, в опытной группе наблюдалось восстановление до фоновых значений в контроле № 1 титра антител и показателей фагоцитоза ($p_2 < 0,05$). На клеточное звено иммунитета сукцинат фенотропила оказывал стимулирующее влияние: ИР ГЗТ увеличился в 2 раза в сравнении с контролем «плацебо» ($p_2 < 0,05$; $p_1 < 0,05$) (табл. 1).

При однократном внутрибрюшинном введении сукцината фенотропила в дозе 100 мг/кг в условиях иммунодепрессии наблюдалось увеличение всех изучаемых показателей более чем на 30% по сравнению с контрольной группой животных (Контроль 2) ($p_2 < 0,05$), однако, значения оставались ниже «нормы» в контроле «плацебо» ($p_1 > 0,05$).

Результаты по изучению дозозависимых свойств сукцината фенотропила показали,

что при увеличении дозы вещества «угасает» его активность. Для проведения последующих экспериментов нами была выбрана доза изучаемого вещества 50 мг/кг (табл. 1).

При изучении иммуномодулирующей активности сукцината фенотропила в условиях интенсивной липополисахаридной нагрузки («иммунного» стресса) животные опытной группы наряду с липополисахаридом *Pseudomonas aeruginosa* получали сукцинат фенотропила (внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг, в течение 7 дней) (табл. 2).

Сукцинат фенотропила в условиях «иммунного» стресса проявил себя как средство, способное устранять явления гиперреактивности. Так, ИР ГЗТ снизился в 2 раза, титр антител в РПГА в 1,3 раза по сравнению с контролем № 2 («иммунный» стресс) ($p_2 < 0,05$). Иммуномодулирующее действие вещества оказало и в отношении процесса фагоцитоза: отмечено восстановление показателей до значений в контрольной группе «плацебо» ($p_2 < 0,05$).

Психоиммунотропные свойства сукцината фенотропила при внутрибрюшинном введении в дозе 50 мг/кг в течение 7 дней на моделях ци-

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА ФЕНОТРОПИЛА ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 50 МГ/КГ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННЫМ ИММУННЫМ СТРЕССОМ

Группы животных Показатели иммунного статуса	Контроль 1: (физ.раствор) n = 8	Контроль 2: ЛПС <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (100 мкг/кг) n = 8	Опыт: Сукцинат фенотропила (50 мг/кг) + ЛПС <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (100 мкг/кг) n = 8
ИР ГЗТ, М±m, %	6,9±1,1	13,3±2,3Δ	6,7±0,3*
Титр антител в РПГА, М±m, Ig	1,32±0,16	2,01±0,06Δ	1,6±0,1*
ФИ, М±m, %	55,9±3,1	72,9±3,6Δ	56,7±3,8*
ФЧ, М±m	4,5±0,19	6,7±0,34Δ	4,3±0,2*

Примечание. Δ и * – p < 0,05 по сравнению с контролем № 1 и контролем № 2 соответственно.

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА ФЕНОТРОПИЛА ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 50 МГ/КГ В ТЕЧЕНИЕ 7 ДНЕЙ НА ПОВЕДЕНИЕ В СУОК-ТЕСТЕ ЖИВОТНЫХ С ЦИКЛОФОСАМИДНОЙ ИММУНОДЕПРЕССИЕЙ

Поведенческие показатели в Суок-тесте	Контроль 1: «Плацебо», n = 8	Контроль 2: Животные с иммунодепрессией, n = 8	Животные с иммуноде- прессией, получавшие сукцинат фенотропила (50 мг/кг), n = 8
Светлый отсек (СО), М±m, с	44,9±8,6	3,5±0,9Δ	45,9±3,9*
Количество посещенных сегментов в СО, М±m	9,8±1,2	0,9±0,1Δ	16,5±2,3*
Количество «свешиваний вниз» в СО, М±m	4,5±0,9	0,38±0,1Δ	4,9±0,2*
Количество направленных движений головой в СО, М±m	7,4±1,4	0,38±0,1Δ	6,5±0,3*
Темный отсек (ТО), М±m, с	242±11	270,8±8,1	244,3±4,0
Количество посещенных сегментов в ТО, М±m	35,8±5,8	12,5±2,9Δ	35,9±5,2*
Количество «свешиваний вниз» в ТО, М±m	8,9±0,4	4,5±0,8Δ	8,8±0,4*
Количество направленных движений головой в ТО, М±m	12±1,0	8,3±0,9Δ	11,1±0,8*
Латентный период выхода из цен- тра, М±m, с	13±1,8	25,8±8,1	10±1,8*
Количество остановок, М±m	3,0±0,2	7,6±0,4Δ	5,1±0,6*
Продолжительность остановок, М±m, с	29,9±3,1	129,4±10,8Δ	21,6±1,6*
Продолжительность фризинга, М±m, с	3±0,1	47,4±3,8Δ	9,1±1,2*
Переходы через центр, М±m	1,3±0,1	0,4±0,1Δ	1,9±0,2*
Количество болюсов, М±m	0,4±0,1	1,4±0,2Δ	-
Количество «соскальзываний» за- дних лап, М±m	0,9±0,1	5,1±0,5Δ	2,5±0,4*
Продолжительность остановок на границе, М±m, с	5,0±2,0	27,9±6,3Δ	11,4±1,9*
Число актов груминга, М±m,	0,6±0,1	1,4±0,2Δ	0,4±0,1*

Примечание. Δ и * – p < 0,05 по сравнению с контролем № 1 и контролем № 2 соответственно.

ТАБЛИЦА 4. ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА ФЕНОТРОПИЛА ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 50 МГ/КГ В ТЕЧЕНИЕ 7 ДНЕЙ НА ПОВЕДЕНИЕ В СУОК-ТЕСТЕ ЖИВОТНЫХ С ЛИПОПОЛИСАХАРИДНЫМ ИММУНЫМ СТРЕССОМ

<i>Поведенческие показатели в Суок-тесте</i>	<i>Контроль 1: «Плацебо», n = 8</i>	<i>Контроль 2: Животные с иммунным стрессом, n = 8</i>	<i>Животные с иммунным стрессом, получавшие сукцинат фенотропила (50 мг/кг), n = 8</i>
<i>Светлый отсек (СО), М±m, с</i>	75±9,3	22±2,7Δ	48±4,1*
<i>Количество посещенных сегментов в СО, М±m</i>	22±3,7	5,3±0,8Δ	19±2,2*
<i>Количество «свешиваний вниз» в СО, М±m</i>	6,1±0,6	2±0,2Δ	5±0,2*
<i>Количество направленных движений головой в СО, М±m</i>	9,3±1,0	1,9±0,1Δ	7,9±0,4*
<i>Темный отсек (ТО), М±m, с</i>	218±9,3	264±7,6	241±7
<i>Количество посещенных сегментов в ТО, М±m</i>	45,8±5,8	24,6±2,1Δ	48±3,3*
<i>Количество «свешиваний вниз» в ТО, М±m</i>	10,8±1,3	5,5±0,5Δ	8,8±0,3*
<i>Количество направленных движений головой в ТО, М±m</i>	16±2,9	8±0,5Δ	14±0,9*
<i>Латентный период выхода из центра, М±m, с</i>	6,9±1,2	13,8±2,7Δ	6,5±0,5*
<i>Количество остановок, М±m</i>	4,6±0,8	6,3±0,5Δ	3,7±0,2*
<i>Продолжительность остановок, М±m, с</i>	18,4±2,6	32±4, 6Δ	21±2*
<i>Продолжительность фризинга, М±m, с</i>	3,8±1,1	38,4±6,1Δ	8,5±1,1*
<i>Переходы через центр, М±m</i>	2,3±0,4	0,9±0,1Δ	1,8±0,2*
<i>Количество болюсов, М±m</i>	0,6±0,2	1,2±0,1Δ	0,7±0,1*
<i>Количество «соскальзываний» задних лап, М±m</i>	3,1±0,6	6,1±0,8Δ	2,3±0,2*
<i>Продолжительность остановок на границе, М±m, с</i>	5,6±1,3	15±3,8Δ	5,1±1,2*
<i>Число актов груминга, М±m</i>	0,5±0,2	1,9±0,4Δ	0,6±0,2*

Примечание. Δ и * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем № 1 и контролем № 2 соответственно.

клофосфамидной иммунодепрессии и липополисахаридного «иммунного» стресса были изучены в Суок-тесте. Как видно из представленных в таблицах 3 и 4 результатов, сукцинат фенотропила проявляет способность корректировать изменения поведенческих реакций, развивающиеся на фоне иммунной патологии. В опытной группе животных с иммунопатологией под влиянием изучаемого вещества отмечалось статистически достоверное восстановление горизонтальной и направленной исследовательской активности; уменьшение дефекации и груминга, продолжительности фризинга, остановок внутри отсеков и на границе, латентного периода выхода из центра; увеличение продолжительности пребывания

в светлом (аверсивном) отсеке и количества переходов через центральную зону аллеи. На фоне введения сукцината фенотропила уменьшаются проявления стресс-индуцированной мотосенсорной дезинтеграции («соскальзывания» задних лап).

Таким образом, проведенная экспериментальная работа позволяет нам сделать заключение о том, что сукцинат фенотропила проявляет способность устранять нейроиммунные нарушения, развивающиеся на фоне моделированной иммунодепрессии и «иммунного» стресса. Сукцинат фенотропила является перспективным веществом для создания на его основе нового лекарственного средства, что позволит расширить

арсенал фармакологических препаратов с психоиммуномодулирующей активностью.

Список литературы

1. Александровский Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 256 с.
2. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука, 1988. — 166 с.
3. Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2003. — № 1. — С. 34-36.
4. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. — Новосибирск, 1993. — 237 с.
5. Корнева Е.А. Основные этапы и тенденции развития иммунофизиологии // Научно-

практический журнал «Медицина XXI век». — 2007. — № 5 (6). — С. 16-23.

6. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. — М.: Изд.-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. — 2005. — 160 с.

7. Хаитов Р.М., Гущин И.С., Пинегин Б.В., Зебров А.И. Методические указания по изучению иммуотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ (под ред. Р.У. Хабриева). — Москва, 2005. — 840 с.

8. Gao Y., Ng Y.K., Lin J.Y., Ling E.A. Expression of immunoregulatory cytokines in neurons of the lateral hypothalamic area and amygdaloid nuclear complex of rats immunized against human Ig G // Brain Res. — 2000. — Vol. 859, N 2. — P. 364-368.

поступила в редакцию 28.09.2010

отправлена на доработку 02.10.2010

принята к печати 06.10.2010