

## УВЕЛИЧЕНИЕ СЕРОТОНИНОМ И 5-МЕТОКСИТРИПТАМИНОМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С. С. Гаврилов, В. И. Кулинский<sup>1</sup>

При глобальной ишемии головного мозга серотонин и 5-метокситриптами́н обладают выраженным нейропротекторным эффектом, тесно коррелирующим с гипотермическим действием. Это расширяет спектр функций головного мозга, контролируемых серотонином. У химически, но не фармакологически близких к этим веществам мелатонина и 2-йодомелатонина защитный эффект не обнаружен. Вероятно, для взаимодействия с серотониновыми рецепторами важна  $\text{NH}_2$ -группа индольного кольца.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, нейропротекторный эффект, серотонин, 5-метокситриптами́н, мелатонин

### ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторные нейромедиаторы различных фармакологических групп [2] и антипсихотические средства [3] обладают выраженным нейропротекторным эффектом (НПЭ) при глобальной ишемии головного мозга. Влияние лигандов серотониновых рецепторов изучалось мало. Описаны защитное действие агонистов 5- $\text{HT}_{1A}$ -рецепторов [10, 12], антагонистов 5- $\text{HT}_{2A}$  [4, 6] и 5- $\text{HT}_3$ -рецепторов [6] и “отягчающий” эффект 5- $\text{HT}_3$ -агониста [6]. Данных по серотонину нет, хотя это представляет большой интерес ввиду его разностороннего влияния на головной мозг [9, 13]. Задачей настоящей работы было исследование влияния указанных веществ и химически, но не фармакологически, близких к ним мелатонина и 2-йодомелатонина.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на 58 белых беспородных мышках в возрасте 2,5–4 месяцев, содержащихся в лабораторных условиях при свободном доступе к воде и пище. В работе использованы серотонин-креатинин сульфат (“Fluca”), 5-метокситриптами́н хлоргидрат (“Aldrich”), мелатонин (мелаксен, “Unipharm” США) и 2-йодомелатонин (“Tocris”). В расчете на основе вводили 56 мг/кг серотонина и 50 мг/кг 5-метокситриптами́на в водных растворах подкожно. Мелатонин (10 мг/кг) и 2-йодомелатонин (1–10 мг/кг) вводили на 2,5 % суспензии твина-80 внутривенно в объеме 10 мл/кг. Серотонин обладает выраженным антиноцицептивным эффектом [7], дополнительно мышью обезболивали фторотаном [2]. Как в предыдущих работах [2–4], использовали модель полной глобальной ишемии, показателем НПЭ было увеличение продолжительности гаспинга (судорожного дыхания). Температуру ядра тела измеряли электротермометром ТПЭМ-1 в толстой кишке на глубине 3,5 см. Данные анализировали по критерию U Манна-Уитни. Рассчи-

тывали коэффициент корреляции Спирмена  $r_s$  и силу влияния  $r^2$ . Описаны только значимые сдвиги ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Близкие дозы серотонина и 5-метокситриптами́на увеличивают толерантность к ишемии головного мозга (ИГМ) с максимумом через 60 мин на 56 и 72 % соответственно и параллельно снижают температуру ядра тела (на 4,8 и 5,8 °С). Различия между аминами незначимы ( $p > 0,2$ ). В сроки 20 и 90 мин изменения обоих параметров были менее выражены, но тоже значимы (таблица). НПЭ и гипотермическое действие для обоих веществ коррелируют:  $r_s = -0,7$ , сила влияния  $r^2 = 0,49$ . Последнее означает, что НПЭ на 49 % определяется гипотермией, а вторая половина эффекта — не идентифицированными и/или случайными факторами.

Выраженный радиозащитный эффект серотонина и 5-метокситриптами́на также может в значительной степени объясняться гипотермией рецепторного характера [1].

В отличие от этого в опытах с мелатонином и 2-йодомелатонином НПЭ нами не обнаружен ( $p > 0,2$ ).

Известно, что серотонин — один из важнейших нейромедиаторов участвующий в регуляции пищевого поведения, настроения, перцепции, тревоги, агрессии, боли. Тринадцать типов его рецепторов — мишени лекарств, применяемых при шизофрении, депрессии, тревоге, ожирении, мигрени, раздражении толстой кишки, хронической боли, мании, рвоте [9, 13]. Обнаружение НПЭ — важное добавление к этому широкому спектру активности. Эффективность не только серотонина, но и 5-гидрокситриптами́на показывает, что в механизме их НПЭ участвует не 5-гидроксил, а аминогруппа кольца или боковой цепи.

В последние годы у мелатонина в дозах 4–5 мг/кг обнаружен НПЭ при фокальной ИГМ [5, 8]. Отсутствие в наших опытах этого эффекта у мелатонина и более селективного и сильного агониста 2-йодомелатонина может быть связано с использованием нами не

<sup>1</sup> Кафедра биохимии Иркутского государственного медицинского университета, Иркутск, 664003, ул. Красного восстания, 1; e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

## Влияние серотонина и 5-метокситриптамина на толерантность к глобальной ишемии головного мозга и температуру тела

Срок после инъекции, мин	Контроль		Серотонин, 56 мг/кг		5-метокситриптамин, 50 мг/кг	
	$\Delta t$ , °C	Гаспинг, с	$\Delta t$ , °C	Гаспинг, с	$\Delta t$ , °C	Гаспинг, с
20			-4,4 <sup>б</sup> (-4,2 - 4,4)	22 <sup>б</sup> (17 - 24) <i>n</i> = 6	-4,2 (-4,0 - 4,6)	22,5 <sup>б</sup> (20 - 23) <i>n</i> = 6
60	-0,6 (0 - 1,2)	16 (14 - 18) <i>n</i> = 7	-4,8 <sup>б</sup> (-4,6 - 5,6)	25 <sup>б</sup> (22 - 32) <i>n</i> = 8	-5,8 <sup>б</sup> (-5,2 - 6,4)	27,5 <sup>б</sup> (24 - 35) <i>n</i> = 8
90			-4,4 <sup>а</sup> (-3,8 - 4,4)	25 <sup>а</sup> (25 - 36) <i>n</i> = 3	-4,2 <sup>а</sup> (-3,4 - 4,2)	25 <sup>а</sup> (21 - 25) <i>n</i> = 3

**Примечание.** Приведены медианы, в скобках — квантили. Различия с контролем статистически значимы: <sup>а</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>б</sup> —  $p < 0,01$ , <sup>в</sup> —  $p < 0,001$ .

фокальной, а намного более тяжелой глобальной ИГМ. Подобные различия известны для некоторых препаратов [11]. Различие наших результатов в опытах с серотином и мелатонином показывает реализацию НПЭ одним из типов серотониновых, но не мелатониновых рецепторов. Кроме того, это свидетельствует о взаимодействии с серотониновым рецептором NH<sub>2</sub>-группы не индольного кольца, а боковой цепи: в мелатонине первая остается свободной (и единственной активной группой), а вторая блокирована ацетилом. Очевидно, это и определяет отсутствие НПЭ у мелатонина и 2-йодомелатонина.

## ВЫВОДЫ

1. Серотонин и 5-метокситриптамин обладают выраженным нейропротекторным эффектом при глобальной ишемии головного мозга.

2. Этот эффект обратно коррелирует с развитием гипотермии. Последняя определяет половину защитного действия аминов.

3. Нейропротекторный эффект мелатонина и йодомелатонина при глобальной ишемии головного мозга не подтвержден.

## ЛИТЕРАТУРА

1. П. Г. Жеребченко, *Противолучевые свойства индолилалкиламинов*, Атомиздат, Москва (1971).

- В. И. Кулинский, Л. Н. Минакина, С. С. Гаврилов, Т. В. Гаврилина, *Ж. неврол. психиатр., Приложение Инсульт*, вып. 17, 77 – 86 (2006).
- В. И. Кулинский, С. С. Гаврилов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(4), 19 – 22 (2006).
- В. И. Кулинский, С. С. Гаврилов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(6), 20 – 23 (2006).
- Н. Y. Chen., Т. Y. Chen, М. Y. Lee, et al., *J. Pineal Res.*, **41**(2), 175 – 182 (2006).
- Y. Kagami, S. Shigenobu, and S. Watanabe, *Eur. J. Pharmacol.*, **224**(1), 51 – 56 (1992).
- М. Kesim, E. N. Duman, M. Kadioglu, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **97**(1), 61 – 66 (2005).
- E. Kilic, U. Kilic, R. J. Reiter, et al., *J. Pineal Res.*, **39**(2), 151 – 155 (2005).
- W. K. Kroeze, K. Kristiansen, and B. L. Roth, *Curr. Topics Med. Chem.*, **2**(5), 507 – 528 (2002).
- H. L. Lutsep, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **4**(2), 19 – 20 (2005).
- Neuroprotective agents and cerebral ischemia*, A. R. Green, A. J. Gross (eds.), Acad. Press, Int. Rev. Neurobiol., **40** (1997).
- A. Shuaib and M. M. Breker-Klassen, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **21**(2), 219 – 226 (1997).
- Sigma-RBI handbook of classification and signal transduction*, 5th Edition, K. J. Watling (ed.), Natick, USA (2006).

Поступила 28.09.07

## 5-HYDROXYTRYPTAMINE AND 5-METHOXYTRYPTAMINE INCREASE TOLERANCE TO GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA

S. S. Gavrilov and V. I. Kulinskii

Biochemistry Department, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, 664003 Russia

e-mail: kulinsky@pp.irklltsk.ru

In the global cerebral ischemia, 5-hydroxytryptamine (serotonin, 5-HT) and 5-methoxytryptamine (5-MT) produce a significant neuroprotector effect closely correlated with their hypothermic action. This expands the spectrum of cerebral functions controlled by 5-HT. At the same time, melatonin and 2-iodomelatonin, which are chemically (but not pharmacologically) close to 5-HT and 5-MT, do not exhibit such protective effects. Probably, an important role in the interaction with 5-HT receptors belongs to the NH<sub>2</sub> group of the indole ring.