

СООТНОШЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ И АНТИВИРУСНЫХ СВОЙСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 9-(2-ФЕНОКСИЭТИЛ)АДЕНИНА

Петров В.И., Онищенко Н.В., Ананьева О.Ю., Новиков М.С., Озеров А.А.

*НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета,
Волгоградский научный центр РАМН, Волгоград, Россия*

Производные 9-(2-феноксипропил)аденина, содержащие различные заместители в ароматическом ядре, представляют собой новый класс противовирусных агентов ненуклеозидной природы, в спектре действия которых преобладает активность в отношении цитомегаловируса человека (ЦМВ) [1]. Наиболее сильное и закономерное влияние на противовирусные свойства *in vitro* оказывает пара-замещение в базовой структуре 9-(2-феноксипропил)аденина: при введении и последовательном увеличении размеров алкильной группы от метильной до 1-адамантильной противовирусная активность сначала возрастает, достигая максимума у изопропильного и трет-бутильного производных, а затем уменьшается, давая для больших радикалов мало- и неактивные соединения. Величина ингибиторной концентрации EC_{50} (штамм AD-169) в ряду заместителей: водород, метил, этил, изопропил, втор-бутил, трет-бутил, трет.-амил, трет.-октил, 1-адамантил составляет соответственно 0.320, 0.030, 0.010, 0.002, 0.050, 0.005, 0.050, 0.300 и свыше 50.000 микромолей. Введение электроноакцепторных заместителей - галогенов (хлора, брома, но не иода) или нитрогруппы в пара-положение также приводит к высокоактивным соединениям, тогда как сильные электронодонорные заместители (метокси, этокси) полностью лишают 9-(2-феноксипропил)аденин противовирусных свойств [2]. Анти-ЦМВ потенциал 9-[2-(4-изопропилфеноксипропил)аденина оказался очень высоким (индекс селективности *in vitro* для различных штаммов ЦМВ составляет от 40 до 60 тысяч), и в настоящее время на основе этого соединения в НИИ фармакологии ВолГМУ ведется разработка нового лекарственного средства для лечения оппортунистических ЦМВ инфекций при СПИД [3]. Исследование общепарафармакологических свойств неожиданно выявило у этого вещества в дозах 1 – 50 мг/кг выраженную антидепрессивную активность в тесте Порсольта и на модели резерпиновой депрессии, превышающую активность имипрамина. Это побудило нас исследовать психотропные свойства других производных 9-(2-феноксипропил)аденина, также содержащих различные заместители в пара-положении феноксипропильного фрагмента.

Эксперименты были выполнены на крысах-самцах массой 180-250 г. Изучение психотропной активности проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». При исследовании психотропной активности соединения вводились животным внутрибрюшинно в дозах 1 и 10 мг/кг в изотоническом растворе хлорида натрия с добавлением твина за 1 ч до эксперимента. Животным контрольной группы вводился изотонический раствор хлорида натрия. Для выявления антидепрессивной активности использовался тест принудительного плавания. В первый день тестирования крыс на 15 мин помещали в стеклянный бассейн диаметром 32 см и высотой 50 см, заполненный водой до уровня, при котором животное не могло касаться дна задними лапами. Через 24 ч процедуру повторяли, регистрируя в течение 300 с время нахождения крысы в состоянии иммобилизации (животное располагается в воде со слегка поднятой над водой головой, все четыре конечности неподвижны) и количество прыжков из воды (попытка избежать аверсивного воздействия). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Biostatistics 4.03 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

В результате исследований установлено, что заместители алкильного типа в пара-положении оказывают сходное влияние на антидепрессивные свойства производных 9-(2-феноксипропил)аденина, подобное их влиянию на противовирусные свойства. Так, незамещенный 9-(2-феноксипропил)аденин и его метильное производное были неактивны в тесте Порсолята. В случае этильного производного в дозе 10, но не 1 мг/кг наблюдалось статистически достоверное сокращение длительности иммобилизации животных до 19.9 ± 4.4 с по сравнению с 89.0 ± 14.5 с в контроле, а также увеличение количества прыжков. Соединение, содержащее изопропилый заместитель, было активно в обоих исследованных дозах (длительность иммобилизации при введении вещества в дозе 1, 10 мг/кг и в контроле соответственно составила 15.4 ± 4.2 , 18.2 ± 5.7 и 61.1 ± 12.0 с), а трет-октильное и 1-адамантильное производные оказались неактивны. Введение хлора в пара-положение 9-(2-феноксипропил)аденина также приводило к соединению, обладающему достоверной активностью в дозе 1 мг/кг, а в дозе 10 мг/кг проявляющему выраженную, хотя и не достоверную, тенденцию к сокращению длительности иммобилизации и увеличению количества прыжков. Однако введение нитрогруппы отрицательно сказалось на антидепрессивных свойствах 9-[2-(4-нитрофеноксипропил)]аденина: он был неактивен в тесте Порсолята, хотя индекс селективности анти-ЦМВ действия этого вещества *in vitro* превышает 2000. В противоположность этому, пара-этоксипропилпроизводное, не обладающее вирусингибиторными свойствами, оказалось активным в тесте Порсолята, и в дозе 10 мг/кг достоверно снижало время иммобилизации до 31.9 ± 10.9 с по сравнению с 87.6 ± 12.3 с в контроле.

Таким образом, в ряду производных 9-(2-феноксипропил)аденина в случае алкильных заместителей и галогенов наблюдаются сходные закономерности в изменении антидепрессивных и антивирусных свойств, тем не менее, при наличии сильных электроноакцепторных заместителей возможен целенаправленный поиск новых противовирусных агентов, не обладающих психотропным действием, а в случае сильных электронодоноров возможно обратное соотношение указанных фармакологических свойств. В целом, наличие психофармакологической активности у соединений данного ряда косвенно свидетельствует об их легком проникновении в структуры головного мозга при парентеральном введении, что является принципиально важным позитивным фактором для препаратов, применяемых в отношении нейротропных вирусов, в частности, ЦМВ.

1. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Паннекуик К., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // Химия гетероциклич. соед. – 2003. – Вып. 9. – С. 1389-1397.
2. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // Фундаментальн. исслед. – 2004. – Вып. 1. – С. 77.
3. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Паннекуик К., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // Тез. докл. II Съезда Росс. научн. общ. фармакол. – М., 2003. – Ч. 2. – С. 79.