Изучение нейротропной активности 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина

Н.В. Онищенко, О.Ю. Ананьева, А.А. Озеров, М.С. Новиков
НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоградский научный центр РАМН, Волгоград, Россия

В результате проведенных доклинических исследований было показано, что 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденин (соединение VMA-99-82) обладает выраженными вирусингибиторными свойствами in vitro и низкой токсичностью in vivo, и на его основе может быть создан новый лекарственный препарат для лечения СПИД и оппортунистических инфекций [1]. При исследовании психотропных свойств VMA-99-82 в тесте принудительного плавания и на модели резерпиновой депрессии был обнаружен антидепрессивный эффект при однократном введении в дозах 1, 5, 10 и 50 мг/кг [2]. Целью данного этапа явилось изучение механизма антидепрессивного действия с использованием анализа нейрофармакологического взаимодействия исследуемого соединения с различными медиаторными системами мозга.

Эксперименты были выполнены на крысах-самцах массой 200-250 г. Все тесты по изучению нейротропной активности соединения проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [3]. Для исследования характера взаимодействия VMA-99-82 (10 мг/кг, внутрибрюшинно) с норадренергической, дофаминергической и холинергической системами головного мозга в работе использовали тесты клофелиновой и апоморфиновой гипотермии, фенаминовой стереотипии и ареколинового тремора.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы OriginPro 7.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, а для анализа различий между группами при проведении повторных измерений применяли двухфакторный дисперсионный анализ с повторениями и последующим тестом Тьюки.

При изучении влияния VMA-99-82 на вызванную введением фенамина стереотипию в группе крыс, получавших экспериментальное соединение, наблюдалось достоверно большее по сравнению с контролем количество стереотипных движений ($p<0.005$). В тесте ареколинового тремора при введении VMA-99-82 не отмечалось достоверного изменения латентного периода и продолжительности тремора по сравнению с контрольной группой животных. После введения клофелина ректальная температура крыс достоверно снижалась с 15-й минуты теста, как в группе крыс, получавших изотонический раствор NaCl и клофелин, так и в группе крыс, получавших VMA-99-82 и клофелин ($p<0.0001$). Однако при введении изучаемого соединения температура животных была достоверно выше, чем в контрольной группе крыс, получавших клофелин. В тесте оценки влияния VMA-99-82 на гипотермию, вызванную введением апоморфина, отмечалось достоверное по сравнению с контролем снижение ректальной температуры в группах животных, получавших изотонический раствор NaCl и апоморфин, и получавших апоморфин после введения изучаемого вещества ($p<0.0001$). Но в отличие от теста клофелиновой гипотермии статистически значимых различий между группами животных, которым вводился изотонический раствор NaCl и апоморфин, и получавших апоморфин после предварительного введения VMA-99-82, не было обнаружено.

Проведенный анализ нейротропной активности показал, что соединение VMA-99-82 в дозе 10 мг/кг усиливает эффекты фенамина, что может свидетельствовать об увеличении как норадренергической, так и дофаминергической нейротрансмиссии. В то же время, исследуемое соединение не влияло на гипотермический эффект агониста D1/D2 дофаминовых рецепторов апоморфина и уменьшало гипотермическое влияние агониста пресинаптических α_2-адренорецепторов клофелина. Таким образом, полученные на данный момент результаты указывают на преобладание в механизме действия VMA-99-82 норадренергического компонента.

Список литературы

1. В.И. Петров, А.А. Озеров, М.С. Новиков, К. Паннекуик, Я. Бальзарини, Э. Де Клерк. // Химия гетероциклич. соед. – 2003.-Вып. 9.- С. 1389-1397.
2. А.А. Озеров, Н.В. Онищенко, О.Ю. Ананьева, М.С. Новиков. Психотропный эффект производных 9-(2-арилоксиэтил)аденина, обладающих противовирусной активностью. // Успехи современного естествознания. – 2004. – Вып. 8. – С. 59-60.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. В.П. Фисенко. М.: Ремедикум.- 2000. – 398 с.