

Влияние новых аналогов амантадина на различные нейротрансмиттерные системы

Научный руководитель – Сорокина Ирина Васильевна

Заиграев Владимир Юрьевич

Аспирант

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,

Новосибирск, Россия

E-mail: zaigraeff@jamblox.ru

Одним из препаратов, применяемых в комплексной терапии болезни Паркинсона и некоторых других нейродегенеративных заболеваний, является амантадин (АМА). Известными механизмами действия АМА являются стимуляция выделения дофамина и ингибирование NMDA-рецепторов. Однако помимо этого, для АМА отмечены также эффекты на ГАМК-эргическую и холинергическую нейротрансмиссию. [1, 2]

В лаборатории физиологически активных соединений НИОХ СО РАН синтезирован ряд структурных аналогов АМА, включая гетероциклические структурные аналоги К-238, К-282 и К-302, а также аналоги АМА с монотерпеновыми заместителями: К-371, К-378 и А-955. Целью работы являлся скрининг нейротрансмиттерной активности новых соединений, а именно их холинергических и ГАМК-эргических влияний. Эксперименты проводили на беспородных мышах самцах. Животные были разделены на группы по 6 особей. Исследуемые агенты вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг.

Холинергический эффект исследуемых агентов оценивали на модели никотиновой токсичности. [3] Спустя 30 минут после введения исследуемых агентов мышам вводили подкожно никотин в дозе 35 мг/кг. Регистрировали процент летальности животных в различных группах и время жизни после введения никотина. Ни для одного из исследуемых веществ не выявлено достоверного эффекта. С целью исследования ГАМК-эргического эффекта аналогов аминокоразола использовали модель коразоловой токсичности. Коразол, являясь антагонистом ГАМКА-рецепторов, при введении в высоких дозах вызывает у экспериментальных животных судороги, а в дальнейшем летальный исход. [3] Коразол вводили подкожно в дозе 120 мг/кг через 30 минут после введения исследуемых веществ. Регистрировали время жизни после введения коразола.

При введении коразола в контрольной группе отмечалось кратковременное возбуждение, сменявшееся торможением, судорожной активностью, симптомом Штраубе. Введение АМА в данном эксперименте не дало значимых отличий от контроля в продолжительности жизни мышей после введения коразола. Для ряда его аналогов выявлены достоверные отличия от контроля, что отражено в таблице (табл. 1).

Таблица 1. Время жизни экспериментальных животных после внутрибрюшинного введения коразола и летальность в разных группах.

Группа	Время жизни, сек	Число выживших
Контроль	591.17±114.25	0/6
АМА	1250±478.85	1/6
К-238	2250±607.9*	3/6
К-282	1070±124.34*	0/6
К-302	1250±495.12	1/6
К-372	3520±80**	5/6
К-378	1310±495.84	1/6
А-955	1600±483.65	1/6

Данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ в сравнении с контрольной группой, $p < 0.05$ в сравнении с группой, получавшей амантадин.

Таким образом, признаков холинергической активности у исследуемых аналогов АМА не выявлено. В то же время аналоги АМА К-238 и К-372 (и, в меньшей степени, К-282) обладают ГАМК-эргическими свойствами, что позволяет рассматривать их как потенциальные новые анксиолитические и/или противосудорожные агенты.

Источники и литература

- 1) Bak I. J. et al. Amantadine actions on acetylcholine and GABA in striatum and substantia nigra of rat in relation to behavioral changes //Journal of Neural Transmission. – 1972. – Т. 33. – №. 1. – С. 45-61.
- 2) Walia V., Garg C., Garg M. Amantadine exerts anxiolytic like effect in mice: Evidences for the involvement of nitreergic and GABAergic signaling pathways //Behavioural Brain Research. – 2020. – Т. 380. – С. 112432.
- 3) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Под ред. Миронова А.Н. – М.: Гриф и К.; 2012