

11. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практ. рек. - СПб., 2008. - 32 с.

12. Naper G., Genazzani E., Martignoni F. Petraglia (eds). Stress and the Aging Brain, Integrative Mechanisms. New York, Raven Press, 1990.

Координаты для связи с авторами: Шаповаленко Наталья Сергеевна — заочный аспирант кафедры гигиены с основами экологии человека, гигиена детей и подростков, ВГ, тел.: 8-924-348-10-35; Доровских Вла-

димир Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, ректор АГМА, засл. деятель науки России, тел.: 8(4162)-52-25-25; Коришувона Наталья Владимировна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены с основами экологии человека, гигиены детей и подростков, ВГ, тел.: 8-924-672-95-57; Штарберг Михаил Анатольевич — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ АГМА; Сластин Сергей Сидорович — гл. врач МУЗ «СГБ», травматолог-ортопед, тел.: 8(4163)-5-02-00.



УДК 547.853.3 : 615.214

Д.Г. Ковалев, А.А. Озеров

ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ И ВЛИЯНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ РЯДА 9-(2-АРИЛОКСИЭТИЛ)АДЕНИНА

*НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета,
400066, пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград*

В результате многолетних исследований в области синтеза и изучения противовирусных свойств производных нуклеиновых оснований нами был открыт новый класс противовирусных агентов ненуклеозидной природы — производных 9-(2-арилоксиэтил) аденина, которые обладают способностью подавлять цитопатический эффект ВИЧ-1 в наномолярных концентрациях и одновременно проявлять высокую активность в отношении цитомегаловируса человека, вируса Коксаки типа В и ряда других вирусов *in vitro* [2]. Ряд соединений, обладающих наиболее высокой активностью, сочетающейся с оригинальным спектром противовирусного действия, прогнозируемой низкой токсичностью и простым химическим строением, определяющим перспективы возможного промышленного выпуска химических субстанций этих препаратов, был выбран для углубленного доклинического изучения. Наряду с проведением токсикологических исследований нами было изучено общепармакологическое действие 9-[2-(4-изопропилфенокс)этил]аденина (лабораторный шифр ВМА-99-82), в частности, его влияние на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему.

Материалы и методы

Все эксперименты были выполнены на 90 крысах-самцах массой 180-250 г. При проведении всех экспериментов над животными руководствовались базисными нормативными Рекомендациями Комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздравсоцразвития России, Рекомендациями ВОЗ, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985)», а

также, согласно ГОСТ 3 51000.3-96 и ГОСТ 3 5100.4-96, правилами GLP, Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. №267 «Об утверждении правил лабораторной практики РФ», а также осуществляли с разрешения Регионального независимого этического комитета ГУ «Волгоградский научный центр РАМН и АВО». В настоящей работе использованы методические подходы, соответствующие требованиям, изложенным в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Р.У. Хабриева, 2005). [3]. При исследовании психотропной активности соединения ВМА-99-82 вводилось животным внутривенно в дозах 0,1; 1; 5; 10 и 50 мг/кг в изотоническом растворе хлорида натрия с добавлением твина за час до эксперимента. Животным контрольной группы вводился изотонический раствор хлорида натрия. Для выявления антидепрессивной активности использовался тест принудительного плавания [4]. Исследование других видов психотропной активности проводилось с использованием общепринятых методик «открытого поля», «плюс-лабиринта», «условной реакции пассивного избегания» [3].

Дополнительное исследование антидепрессивной активности соединения проводили на модели резерпиновой депрессии. При этом исследовалось влияние однократного введения вещества в дозах 1; 5 и 10 мг/кг на активность крыс в тесте принудительного плавания после 2-дневного введения резерпина (10 мг/кг). В качестве препарата сравнения был использован трициклический антидепрессант имипрамин (10 мг/кг).

Описанные в клинике побочные эффекты терапии антидепрессантами, в том числе их неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, являются, как

правило, следствием их синаптического действия. Так, три- и тетрациклические антидепрессанты, обладающие альфа-адреноблокирующей активностью, могут вызывать ортостатическую гипотензию [1]. А их холинолитический эффект характеризуется развитием тахикардии [5]. Поэтому мы посчитали целесообразным провести исследование влияния ВМА-99-82 на основные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы — артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Для изучения влияния ВМА-99-82 на гемодинамику крыс применялся прямой способ регистрации систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), который осуществлялся через введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. АД и ЧСС измерялись у наркотизированных животных (нембутал 40 мг/кг) при помощи электронного манометра производства компании «Elema-Siemens» (Швеция — Германия) и компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT. После регистрации исходных значений АД и ЧСС вводили соединение и повторяли измерения через 1; 30 и 60 мин после введения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Biostatistics 4.03 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение

При изучении психотропной активности введение ВМА-99-82 в дозах 1; 5; 10 и 50 мг/кг вызывало достоверное снижение времени иммобилизации крыс в тесте принудительного плавания (рисунок). Наибольшее сокращение времени иммобилизации — $15,4 \pm 4,2$ и $14,5 \pm 5,0$ с соответственно наблюдалось в группах крыс, получавших соединение ВМА-99-82 в дозах 1 и 5 мг/кг, и несколько уменьшалось с увеличением дозы. Снижение времени иммобилизации в тесте принудительного плавания традиционно считается предиктором антидепрессивной активности, однако может быть обусловлено и психостимулирующим влиянием вводимого вещества. Отсутствие увеличения локомоторной активности крыс, получавших ВМА-99-82 во всех исследованных дозах, в тесте открытого поля позволяет исключить психостимулирующее действие соединения и трактовать обнаруженный эффект как антидепрессивный.

Таблица 1

Антидепрессивная активность ВМА-99-82 в тесте принудительного плавания на модели резерпиновой депрессии, $M \pm m$

Группа животных	Время иммобилизации, с	Кол-во прыжков
Контроль 1 (физ. р-р без резерпина)	$15,9 \pm 2,9^*$	$1,3 \pm 0,4$
Контроль 2 (резерпин + физ. р-р)	$91,9 \pm 18,8$	$0,6 \pm 0,3$
Имипрамин, 10 мг/кг	$19,6 \pm 3,9^*$	$0,9 \pm 0,4$
ВМА-99-82, 1 мг/кг	$8,0 \pm 1,8^*$	$0,8 \pm 0,4$
ВМА-99-82, 5 мг/кг	$8,3 \pm 2,1^*$	$0,9 \pm 0,5$
ВМА-99-82, 10 мг/кг	$15,2 \pm 8,9^*$	$0,9 \pm 0,3$

Примечание. * — достоверные различия с контрольной группой 2 (резерпиновая депрессия) при $p < 0,05$ ($n=10$). Критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений.

Резюме

В работе проведено исследование психотропных свойств и влияние на сердечно-сосудистую систему производного аденина, проявляющего противовирусную активность. Мы установили антидепрессивную активность этого соединения в тесте принудительного плавания в дозах 1; 5; 10 и 50 мг/кг, с максимальным эффектом в дозах 5 и 10 мг/кг, которая была подтверждена на модели резерпиновой депрессии у крыс. Нами не установлено влияния изучаемого соединения на систолическое давление и частоту сердечных сокращений у крыс.

Ключевые слова: новое производное аденина, противовирусная активность, антидепрессивное действие, систолическое артериальное давление; частота сердечных сокращений, крысы.

D.G. Kovalev, A.A. Ozerov

STUDY OF PSYCHOTROPIC PROPERTIES AND INFLUENCE ON CARDIOVASCULAR SYSTEM OF NEW CONNECTION OF A NUMBER 9 - (2-ARILOKSIETIL) ADENINE

Scientific Research Institute of Pharmacology
Volgograd State Medical University

Summary

We investigated psyche-pharmacological profile and hemodynamic effects of the new adenine derivative with antiviral activity. We revealed the antidepressant-like activity of this compound in the forced swimming test in doses of 1; 5; 10 and 50 mg/kg, with the maximum effect in doses 5 and 10 mg/kg, that was confirmed on the model of reserpine depression in rats. We have not observed any significant changes in systolic blood pressure and heart rate in rats treated with the drug under study.

Key words: new adenine derivative, antiviral activity, antidepressive action, systolic arterial pressure, frequency of warm reductions, rats.

Для подтверждения этого предположения было проведено изучение антидепрессивной активности соединения на модели резерпиновой депрессии. Симпатолитик резерпин вызывает истощение запасов моноаминов в нейронах ЦНС, что является патогенетической основой депрессивноподобного состояния, развивающегося на фоне введения этого препарата. В качестве метода оценки изменения эмоционального состояния животных был использован плавательный тест. В тесте принудительного плавания, проведенном после 2-дневного введения резерпина, в контроле (животным вводился физиологический раствор хлорида натрия) время иммобилизации составило $91,9 \pm 18,8$ с, что в 6 раз превышало продолжительность иммобилизации в группе «здоровых» животных, не получавших резерпин. Введение имипрамина приводило к восстановлению активности животных до нормального уровня (табл. 1).

Приведенные данные свидетельствуют о развитии депрессивноподобных изменений в поведении животных и об адекватности использования модели резерпиновой де-

Таблица 2

Изменение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений крыс после введения ВМА-99-82, $M \pm m$

Группа	Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Исходное	Через 1 мин после введения вещества	Через 30 мин после введения вещества	Через 60 мин после введения вещества
Контроль	101,1 $\pm$ 1,2	101,5 $\pm$ 1,3	96,8 $\pm$ 3,1	103,1 $\pm$ 1,7
ВМА-99-82, 10 мг/кг	99,2 $\pm$ 2,7	99,1 $\pm$ 2,6	99,6 $\pm$ 1,7	97,3 $\pm$ 4,9
ВМА-99-82, 50 мг/кг	103,9 $\pm$ 1,7	104,3 $\pm$ 1,9	104,1 $\pm$ 2,6	103,7 $\pm$ 1,7
Частота сердечных сокращений (уд./мин)				
Контроль	407,6 $\pm$ 10,0	395,8 $\pm$ 16,4	372,4 $\pm$ 19,2	422,5 $\pm$ 9,9
ВМА-99-82, 10 мг/кг	413,3 $\pm$ 38,6	427,6 $\pm$ 41,8	395,6 $\pm$ 24,6	395,8 $\pm$ 19,6
ВМА-99-82, 50 мг/кг	439,4 $\pm$ 12,9	442,8 $\pm$ 18,5	453,2 $\pm$ 14,6	422,2 $\pm$ 9,2

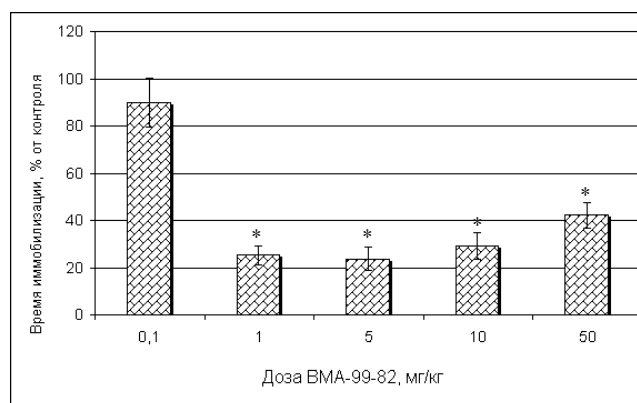
Примечание. $p < 0,05$ ($n=10$). Критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений.

прессии для изучения антидепрессивного эффекта исследуемых соединений. Введение соединения ВМА-99-82 в дозах 1; 5 и 10 мг/кг животным, находящимся в состоянии резерпиновой депрессии, приводило к достоверному сокращению времени иммобилизации, т.е. к антидепрессивному эффекту (табл. 1). При этом эффект соединения в дозе 10 мг/кг был сходен с действием препарата сравнения имипрамина, а в дозах 1 и 5 мг/кг превосходил его (табл. 1).

В тестах приподнятого крестообразного лабиринта, выработки условной реакции пассивного избегания и определения порога переносимости электрошолевого раздражения достоверных изменений в поведении животных не было выявлено, что свидетельствует об отсутствии у исследованного соединения анксиолитической, ноотропной и анальгетической активности. При исследовании влияния соединения ВМА-99-82 на деятельность сердечно-сосудистой системы исходные показатели САД и ЧСС крыс контрольной группы и крыс, получавших соединение, достоверно не отличались (табл. 2). В контрольной группе животных не было обнаружено достоверных изменений САД и ЧСС через 1; 30 и 60 мин после введения физиологического раствора, что свидетельствует об отсутствии влияния посторонних факторов на основные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы во время проведения эксперимента. Введение ВМА-99-82 в дозах 10 и 50 мг/кг также не оказывало достоверного влияния на систолическое АД и частоту сердечных сокращений крыс на всем протяжении периода наблюдения (табл. 2).

Выводы

1. При изучении психотропной активности ВМА-99-82 был обнаружен антидепрессивный эффект в дозах 1; 5; 10 и 50 мг/кг, подтвержденный также на модели резерпиновой депрессии. Изучение гемодинамических эффектов



Влияние ВМА-99-82 на время иммобилизации крыс в тесте принудительного плавания; * — достоверные различия с контрольной группой при $p < 0,05$ ($n=10$). Критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений

ВМА-99-82 в дозах 10 и 50 мг/кг не выявило его влияния на показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений при однократном введении, что, несомненно, является преимуществом.

2. Наличие антидепрессивной активности у соединения ВМА-99-82 может служить дополнительным преимуществом для создания его в перспективе в качестве противовирусного препарата. Это особенно актуально при тяжелых вирусных инфекциях (ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция), когда тяжесть состояния больного часто приводит к развитию депрессивных расстройств.

Л и т е р а т у р а

1. Малин Д.И., Медведев В.М. Побочное действие антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2002. - Т. 4, №5. - С. 190-194.
2. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С. и др. Новый класс нуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции — производные 9-[2-фенокси(бензилокси)этил]аденина // Бюлл. ВНИЦ РАМН и АВО. - 2006. - №1. - С. 15-16.
3. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Медицина, 2005. - 832 с.
4. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. - 1977. - Vol. 266, №21. - P. 730-732.
5. Remick R.A. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review // CMAJ. - 2002. - Vol. 167, №11. - P. 1253-1260.

Координаты для связи с авторами: Ковалев Дмитрий Геннадьевич — канд. мед. наук, зав. лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии ВГМУ, e-mail: kovalev_dmi@mail.ru, тел.: 8(8442)-23-19-56; Озеров Александр Александрович — доктор хим. наук, зам. директора по науч. работе, профессор НИИ фармакологии ВГМУ, тел.: 8(8442)-97-81-78.

