

Дофаминергическая активность аналогов амантадина с монотерпеновыми заместителями

Научный руководитель – Сорокина Ирина Васильевна

Заиграев Владимир Юрьевич

Аспирант

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: v.zaigraeff@gmail.com

Одним из препаратов, применяемых в комплексной терапии болезни Паркинсона, является амантадин (АМ). АМ вызывает стимуляцию дофаминергической системы путем повышения выделения дофамина в синаптическую щель и угнетения его обратного захвата, что приводит к уменьшению моторных расстройств. Также АМ, являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, обладает антинейродегенеративным эффектом и замедляет процесс гибели нейронов в долгосрочной перспективе. Помимо этого, препарат применяется в терапии утомляемости при рассеянном склерозе (РС), что также связывают с его дофаминергической активностью.

В лаборатории физиологически активных соединений НИОХ СО РАН синтезированы аналоги АМ с монотерпеновыми заместителями: К-371, К-378 и А-955. Целью работы являлась оценка дофаминергической активности новых аналогов АМ в модели галоперидоловой каталепсии, которая имитирует синдром лекарственного паркинсонизма, обычно возникающий на фоне приема нейролептиков.

Каталепсию вызывали внутрибрюшинным введением беспородным мышам галоперидола в дозе 1,25 мг/кг. Исследуемые агенты вводили внутрибрюшинно за 15 мин до введения нейролептика, контролю вводили физиологический раствор. Продолжительность каталепсии определяли через 60, 120 и 180 мин после введения галоперидола. Для этого передние лапы мышей помещали на перекладину высотой 4 см так, чтобы спина была прямой. Фиксировалось время пребывания мышей в статической вертикальной позе в течение 2 мин. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица 1. Влияние аналогов АМ на продолжительность галоперидоловой каталепсии в течение 2 мин.

Группа	Продолжительность каталепсии, сек		
	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа
Контроль	103,67 ± 6,77	108,33 ± 11,67	72,50 ± 19,30
АМ	59,5 ± 12,70*	102,00 ± 13,11	97,50 ± 12,16
К-372	66,17 ± 11,63*	103,33 ± 12,36	93,00 ± 15,36
К-378	85,33 ± 18,46	90,50 ± 10,86	83,33 ± 8,13
А-955	59,17 ± 16,85*	67,17 ± 16,52*	76,33 ± 14,71

Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Показано, что через 60 минут после введения галоперидола аналоги амантадина К-372 и А-955 оказывают дофаминергический эффект, сравнимый с таковым у АМ. Через 120 минут значимое сокращение времени каталепсии сохраняется у А-955, в отличие от амантадина, чье влияние в этот период уже отсутствует. Помимо этого, в модели купризоновой токсической демиелинизации, являющейся моделью рассеянного склероза, для А-955 показано значимое снижение числа падений в тесте с вращающимся стержнем, что может

быть связано как с большей сохранностью моторной функции, так и со снижением утомляемости.

Таким образом, новый аналог амантадина с монотерпеновым заместителем А-955 можно считать перспективным агентом с высокой дофаминергической активностью.