

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ЭЛЕМЕНТОВ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 5-АМИНОУРАЦИЛА

Д. Г. Ковалев¹

Проведено изучение психотропной активности новых производных аминокораурилла. Наиболее выраженный антидепрессивный эффект на этапе первичного фармакологического скрининга был выявлен у соединения ПИР-03-52 (10 мг/кг). При углубленном изучении антидепрессивной активности на моделях патологических состояний соединение ПИР-03-52 оказывало выраженный антидепрессивный эффект, эффект сопоставимый с эффектом препарата сравнения имипрамина. Данный эффект обусловлен позитивным влиянием ПИР-03-52 на серотонин- и дофаминергическую системы.

Ключевые слова: производные аминокораурилла, фармакологический скрининг, антидепрессивная активность, серотонин, крысы

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным, полученных в ходе эпидемиологических исследований, депрессивные состояния наблюдаются у 23,8 % обследованных больных [4].

При депрессии в патологический процесс вовлекаются эмоциональная, интеллектуальная, волевая и физическая сферы. Механизмы развития депрессии связаны со снижением в ЦНС синтеза и обмена моноаминов — норадреналина, серотонина, дофамина [6].

В последнее время уделяется значительное внимание изысканию новых лекарственных средств, проявляющих антидепрессивную активность и в то же время лишенных недостатков соединений, широко используемых в клинической практике [2]. Среди таких соединений значительный интерес представляют новые производные аминокораурилла, которые в течении последних 10 лет синтезируются и исследуются в НИИ фармакологии Волгоградского медицинского университета [3].

Поэтому целью работы являлось экспериментальное изучение психотропной, в частности, антидепрессивной активности новых производных аминокораурилла, с использованием наиболее широко применяемых моделей фармакологического скрининга, а также проведение углубленного изучения антидепрессивного эффекта ПИР-03-52 на экспериментальных моделях депрессии с использованием препаратов сравнения.

Исследованы механизмы антидепрессивного действия наиболее активного соединения под лабораторным шифром ПИР-03 – 52 (1-бензоилметил-5-(N-пирролидино)урацил) с помощью методов анализа фармакологического взаимодействия с основными нейромедиаторными системами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы 680 беспородных крыс обоего пола массой 230 – 250 г. Соединения вводили внутривентриально, за 60 мин до тестирования.

Проведение всех экспериментов над животными руководствуется 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)”, правилами GLP, разрешением 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” [5].

Изучение механизма действия проводили с помощью тестов фенаминовой стереотипии, апоморфиновой и клофелиновой гипотермии, 5-окситриптофанового гиперкинеза, методики ареколинового тремора и судорожного эффекта пикротоксина.

Углубленное изучение антидепрессивной активности соединения ПИР-03-52 проводили на модели экспериментальной депрессии, вызванной введением резерпина, и на модели “выученной беспомощности” в условиях 14-дневного введения [7].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Biostatistics 4.03 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изученные соединения проявили разнонаправленную активность на моделях фармакологического скрининга. Так, соединение ПИР-03-45 (1-этоксиметил-5-(N-пирролидино)-6-метилурацил) и ПИР-03-53 (1-(4-феноксibenзил)-5-(N-пирролидино)урацил) в дозе 50 мг/кг, ПИР-03-56 (1-изопропил-оксиметил-5-(N-пирролидино)-6-метилурацил) в дозе 10 и 50 мг/кг увеличивали вертикальную активность, а ве-

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — Д. Г. Ковалев) НИИ фармакологии ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. E-mail: kovalev_dmi@mail.ru

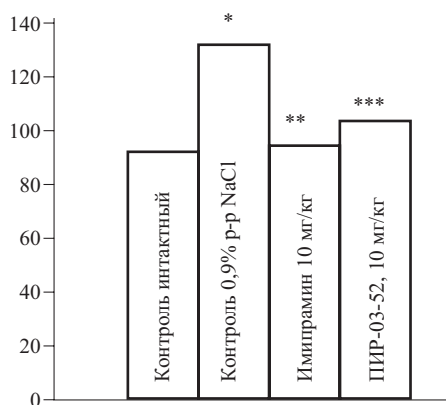


Рис. 1. Антидепрессивная активность соединения ПИР-03-52 в тесте принудительного плавания на модели “выученной беспомощности” при 14-дневном введении.

Изменения достоверны по сравнению: * — с группой интактных животных, ** — с контрольной группой, $p < 0,05$ Критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета, $n = 10$.

щества ПИР-03-47 (1-этоксиметил-5-(N-пирролидино)-6-метилурацил), ПИР-03-62(2-морфолино-5-(3-метилбензил-6-метил-пиримидин-4(³H)-он), ПИР-03-63(2-пирролидино-5-бензил-6-метилпиримидин-4(³H)-он) в дозе 50 мг/кг, напротив, снижали вертикальную активность. Соединения ПИР-03-45 и ПИР-03-50 (5-(4-фенил-1-пиперазино)урацил) в дозе 50 мг/кг, ПИР-03-56 в обеих дозах повышали горизонтальную двигательную активность, а ПИР-03-47, ПИР-03-50, ПИР-03-58 (1-этоксиметил-5-(N'-метил-N-пиперазино)-6-метилурацил) в дозе 50 мг/кг снижали горизонтальную двигательную активность в тесте “открытое поле”. В тесте “приподнятого плюс-лабиринта” вещества ПИР-03-47 и ПИР-03-48 (1-бензилоксиметил-5-(N-пирролидино)урацил) в дозе 50 мг/кг проявили анксиолитическое (антифобическое) действие.

Соединения ПИР-03-45, ПИР-03-46 (1-бензилоксиметил-5-(N-пирролидино)-6-метилурацил), ПИР-03-56 в дозах 10 и 50 мг/кг увеличивали время иммобилизации по сравнению с контрольной группой, тем самым, проявляя психодепримирующую активность в тесте “принудительного плавания”.

Антидепрессивная активность ПИР-03-52 в тесте принудительного плавания (M + m)

Соединение	Доза, мг/кг	Длительность иммобилизации, с	Количество прыжков
Контроль, физ-раствор	0	99,4 ± 14,6	0,3 ± 0,2
ПИР-03-52	10	33,7 ± 7,4*	0,3 ± 0,1
ПИР-03-52	50	47 ± 16,9*	2,5 ± 2,1

Примечание. * — изменения достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. Критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений, $n = 10$.

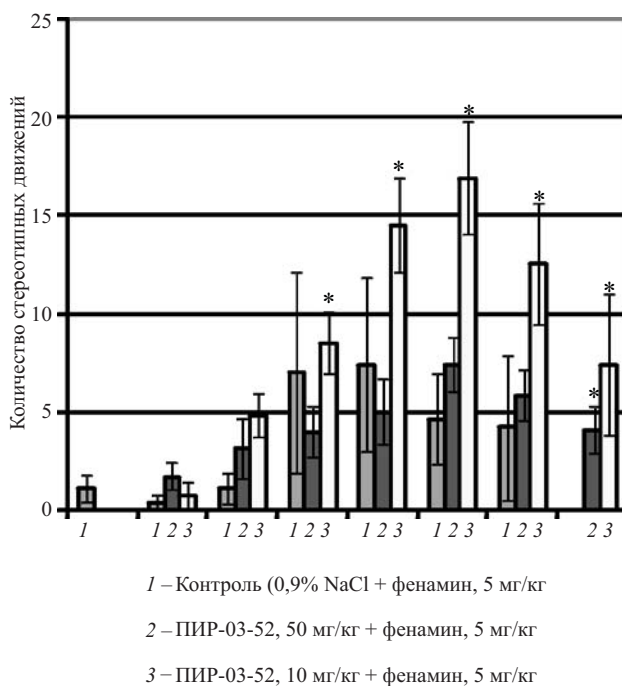


Рис. 2. Влияние соединения ПИР-03-52 на фенаминовую стереотипию.

Здесь и на рис. 3: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. Критерий Крускала-Уоллиса, критерий Даннета для множественных сравнений, $n = 10$.

Вещество с лабораторным шифром ПИР-03-52 в дозах 10 и 50 мг/кг снижало время иммобилизации в тесте “принудительного плавания” и не проявляло психостимулирующую активность в тесте “открытое поле”, что свидетельствует о наличии у него выраженной антидепрессивной активности (таблица).

На этапе углубленного исследования соединение ПИР-03-52 (10 мг/кг) по сравнению с препаратом сравнения имипрамино (10 мг/кг) оказывало более выраженное антидепрессивное действие на модели “резерпиновой депрессии” сокращая время иммобилизации в тесте Порсолта, приближая показатели активности животных к уровню интактной группы крыс.

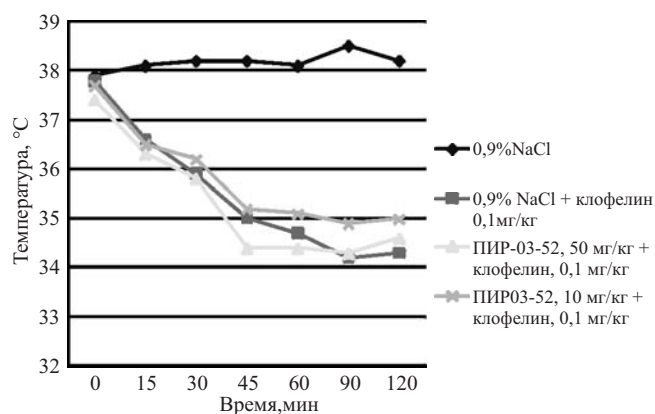


Рис. 3. Влияние соединения ПИР-03-52 на гипотермию, вызванную введением клофелина.

Антидепрессивный эффект двухнедельного введения соединения ПИР-03-52 (10 мг/кг) при коррекции стресс-индуцированного депрессивноподобного состояния на модели “выученной беспомощности” был сопоставим с эффектом имипрамина (10 мг/кг), рис. 1.

При изучении влияния соединения ПИР-03-52 в дозе 10 мг/кг на некоторые медиаторные системы мозга отмечалось увеличение количества “встряхиваний” головой у мышей в тесте 5-ОТФ гиперкинеза, т.е. соединение оказывает стимулирующее влияние на серотонинергическую систему. Увеличивалось также количество стереотипных движений, вызванных введением вещества на фоне фенамина в тесте фенаминовой стереотипии (рис. 2). Введение ПИР-03-52 в дозе 10 мг/кг ослабляет гипотермию, вызванную клофелином, что свидетельствует о его активирующем влиянии на адренергическую нейротрансмиссию и весьма характерно для антидепрессантов (рис. 3).

Таким образом, наиболее выраженный антидепрессивный эффект на этапе первичного фармакологического скрининга выявлен у соединения ПИР-03-52 в дозе 10 мг/кг. На модели “резерпиновой депрессии” эффект ПИР-03-52 (10 мг/кг) при однократном внутривентральном введении крысам превосходит действие препарата сравнения имипрамина (10 мг/кг). А на модели стресс-индуцированного депрессивноподобного состояния в условиях 14-дневного внутрибрю-

шинного введения антидепрессивный эффект соединения ПИР-03-52 сопоставим с эффектом имипрамина (10 мг/кг). Антидепрессивный эффект ПИР-03-52 обусловлен позитивным действием этого соединения на серотонин- и дофаминергическую системы мозга.

ВЫВОДЫ

1. Соединение ПИР-03-52 (10 мг/кг) проявляет выраженную антидепрессивную активность.
2. Антидепрессивный эффект соединения ПИР-03-52 обусловлен активирующим влиянием на дофамин- и серотонинергическую системы мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1998).
2. Д. И. Малин, *Психиатр. и психофармакотер.*, **4**(5), 190 – 194 (2002).
3. Е. Н. Носко, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Волгоград (2001).
4. Р. Г. Оганов., Л. И. Ольбинская., А. Б. Смулевич и др., *Кардиология*, **1**, 48 – 54 (2004).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Харбиев (ред.), Медицина, Москва (2005).
6. V. Krishnan and E. J. Nestler, *Nature*, **455**, 894 – 902 (2008).
7. F. Petty, *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, **43**, 361 – 367 (1992).

Поступила 09.12.10

STUDYING ANTIDEPRESSANT ACTIVITY AND MECHANISM OF ACTION OF NEW AMINOURACIL DERIVATIVE

D. G. Kovalev

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la, Volgograd, 400131, Russia;
e-mail: kovalev.dmi@mail.ru

The psychotropic activity of a series of new aminouracil derivatives was studied on the widely applied models of pharmacological screening in rats. The most expressed antidepressant effect at the stage of primary pharmacological screening was been revealed for compound PIR-03-52 in a dose of 10 mg/kg. A profound study of the antidepressant activity on models of pathological states, PIR-03-52 exhibited a pronounced antidepressant effect that was comparable with that of a reference drug (imipramine). The given effect is related to the positive influence of PIR-03-52 on the serotonergic and dopaminergic systems.

Key words: Aminouracil derivatives, pharmacological screening, antidepressant activity, serotonin (5-HT), dopamine