

ВЛИЯНИЕ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ N-МЕТИЛ-D-АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ (NMDA)

О. М. Ефремов, И. Я. Александрова, С. В. Куликов,
Н. А. Лосев, Л. Б. Пиотровский¹

В опытах на мышах установлено, что исследованные производные имидазол-4,5-дикарбонОВОЙ кислоты при введении в боковые желудочки мозга в зависимости от дозы в различной степени обладают судорожной или противосудорожной активностью, то есть проявляют свойства частичных агонистов NMDA-рецепторов. Показано, что 2-пропилимидазол-4,5-дикарбонОВАЯ кислота является наиболее перспективной для дальнейшего исследования в качестве частичного агониста NMDA-рецепторов.

Ключевые слова: NMDA, производные имидазол-4,5-дикарбонОВОЙ кислоты, судороги, противосудорожное действие

ВВЕДЕНИЕ

Антагонисты рецепторов возбуждающих аминокислот (ВАК), в первую очередь рецепторов NMDA типа, являются перспективными средствами для лечения судорожных расстройств, ишемии головного мозга, нейродегенеративных нарушений и других патологических состояниях [1, 6, 8]. Однако клинические испытания некоторых антагонистов NMDA рецепторов выявили у них наличие серьезных побочных эффектов: нарушение координации, атаксию, возбуждение и другие. Поэтому остается актуальной проблема поиска новых препаратов, способных регулировать функции рецепторов ВАК и не оказывать при этом выраженного побочного действия. Нами исследованы производные имидазол-4,5-дикарбонОВОЙ кислоты, некоторые из которых, как было показано ранее, проявляют свойства частичных агонистов рецепторов ВАК [3, 5]. В работе проведен анализ судорожного и противосудорожного действия этих соединений на модели NMDA-индуцированных судорог, которая является наиболее адекватной для отбора соединений, влияющих на ВАК-ергическую передачу в ЦНС [2, 4].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на белых мышках-самцах линии SHR массой 18–23 г из питомника Рапполово. Было исследовано действие синтезированных в отделе нейрофармакологии НИИЭМ РАМН производных имидазол-4,5-дикарбонОВОЙ кислоты (ИДК): 1-замещенные [1-метил-ИЭМ-1573, 1-этил-ИЭМ-1442, 1-пропил-ИЭМ-1791 и 1-бутил-ИЭМ-1989 (1-ИДК)] и 2-замещенные [2-пропил-ИЭМ-1795 и 2-бензил-ИЭМ-1996 (2-ИДК)], рис. 1.

¹ Отдел нейрофармакологии (руководитель — член-корр. РАМН Н. С. Сапронов) ГУ НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376, ул. Акад. Павлова, 12.

Соединения растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н. NaOH до pH 7,0 и вводили в боковые желудочки (БЖ) мозга бодрствующей мыши в объеме 5 мкл [7]. В качестве конвульсанта использовали NMDA (введение в БЖ мозга 5 мкг в 5 мкл). При изучении противосудорожного действия производных их вводили предварительно за 3 мин или одновременно с конвульсантом [2, 4]. Регистрировали следующие показатели: латентный период судорог, длительность стадии “дикого бега”, продолжительность клонико-тонических судорог, наличие бокового положения, процент летальных исходов. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания исследуемых веществ в БЖ мозга. Данные опытов статистически обработаны с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все исследованные соединения при введении в БЖ мозга мышам проявляли судорожную активность, значительно уступая таковой NMDA (таблица). Причем

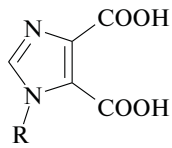
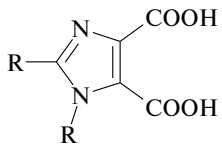
ИЭМ		
1573	-CH ₃	
1442	-C ₂ H ₅	
1791	-C ₃ H ₇	
1989	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	
1795		-C ₃ H ₇
1996		-CH ₂ -C ₆ H ₅

Рис. 1. Структурные формулы соединений.

Характеристика проявлений судорожной активности NMDA и производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты при введении в боковые желудочки мозга мышам

Соединение	Доза, мкмоль	Частота возникновения судорог, %	Латентный период, с	Стадия "дикого бега", с	Стадия клонико-тонических судорог, с	Наличие бокового положения, %	Летальность, %
NMDA	0,0045	69	16,1 ± 6,4	9,5 ± 4,3	14,9 ± 4,8	69	19
ИЭМ-1573	0,5	56	19,0 ± 8,0	6,0 ± 0	18,4 ± 6,0	56	22
ИЭМ-1442	0,5	50	4,2 ± 2,8	0	13,8 ± 7,2	0	0
ИЭМ-1791	0,5	22	17,5 ± 7,5	5,0 ± 0	5,0 ± 0	11	0
ИЭМ-1989	0,5	25	15,5 ± 8,5	12,5 ± 2,5	8,0 ± 2,0	25	0
ИЭМ-1795	0,2	20	137,5 ± 42,5	0	18,0 ± 3,0	50	0
ИЭМ-1996	0,2	20	133,0 ± 12,0	0	15,0 ± 5,0	20	0

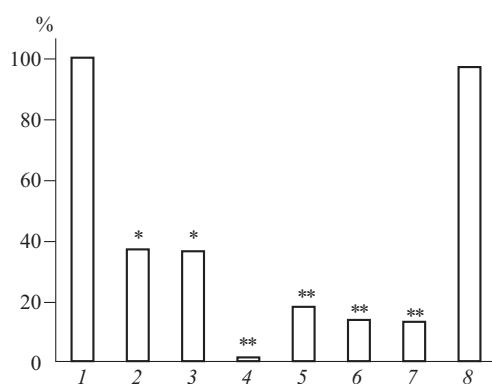


Рис. 2. Влияние испытуемых соединений на частоту возникновения NMDA-индуцированных судорог.

По оси абсцисс: 1 — NMDA-контроль; 2 — ИЭМ-1573 0,3 мкмоль + NMDA; 3 — ИЭМ-1442 0,3 мкмоль + NMDA; 4 — ИЭМ-1791 0,3 мкмоль + NMDA; 5 — ИЭМ-1989 0,3 мкмоль + NMDA; 6 — ИЭМ-1791 0,15 мкмоль + NMDA; 7 — ИЭМ-1795 0,15 мкмоль + NMDA; 8 — ИЭМ-1996 0,15 мкмоль + NMDA. По оси ординат — процент животных в группе, у которых возникли судороги. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по отношению к контролю.

1-ИДК вызвали развитие судорог в более высокой дозе (0,5 мкмоль), чем 2-ИДК (0,2 мкмоль).

В субсудорожных дозах (0,3 мкмоль) все 1-ИДК достоверно уменьшали частоту возникновения NMDA-индуцированных судорог, а ИЭМ-1791 в этой дозе полностью предупреждал их развитие (рис. 2). После снижения дозы ИЭМ-1791 и 2-ИДК до 0,15 мкмоль только ИЭМ-1791 и ИЭМ-1795, содержащие пропильный радикал, достоверно ($p < 0,01$) уменьшали частоту развития NMDA-индуцированных судорог. Однако после введения ИЭМ-1791 погибла одна из 10 мышей и у 4 возникла стадия "дикого бега", в то время как ИЭМ-1795 не вызвал гибели ни одного животного, а стадию "дикого бега" наблюдали только в одном случае, что свидетельствует о более эффективном противосудорожном действии последнего.

Результаты работы показали, что все исследованные производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты проявляют свойства частичных агонистов NMDA-ре-

цепторов: с одной стороны, они обладают судорожной активностью, с другой — в субсудорожных дозах предупреждают развитие NMDA-индуцированных судорог. Наши данные о более сильном противосудорожном действии ИЭМ-1795, по сравнению с ИЭМ-1791, совпадают с ранее полученными результатами *in vitro* на изолированных нейронах гиппокампа крысы [5]. Однако в работе этих авторов соединения ИЭМ-1573 и ИЭМ-1442 не оказывали блокирующего действия на NMDA-рецепторы. В наших опытах ИЭМ-1573 и ИЭМ-1442 в дозе 0,5 мкмоль при внутрижелудочковом введении бодрствующим мышам вызвали развитие судорожной реакции в 56 и 50 % случаев соответственно, а в субсудорожной дозе — достоверное снижение NMDA-индуцированной судорожной активности, то есть проявляли свойства частичных агонистов.

На основании полученных данных на целом организме и с учетом результатов опытов *in vitro* можно предположить, что среди исследованных производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты соединение ИЭМ-1795 оказывает наиболее выраженное блокирование NMDA ответа.

ВЫВОДЫ

1. Свойства частичных агонистов NMDA рецепторов в различной степени проявляют все исследованные производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

2. 2-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (ИЭМ-1795) является наиболее перспективным для дальнейшего углубленного анализа в качестве частичного агониста NMDA рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау, *Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*, Невский диалект, Санкт-Петербург (2000).
2. А. П. Гаряев, О. В. Кононов, М. А. Думпис, Л. Б. Пиотровский, *Хим.-фарм. ж.*, № 5, 20 – 22 (1990).
3. О. М. Ефремов, Н. А. Лосев, И. Я. Александрова и др., *Психофармакол. и биологическая наркология*, № 3 – 4, 394 (2002).

4. М. Камри, Л. Б. Пиотровский, И. Я. Александрова, Н. С. Сапронов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(3), 9 – 11 (1996).
5. Л. Б. Пиотровский, П. В. Лишко, А. П. Максимюк и др., *Рос. физиол. ж.*, **85**(4), 523 – 530 (1999).
6. W. Danysz, C. G. Parsons, J. Kornhuber, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **21**, 455 – 468 (1997).
7. I. P. Lapin, *J. Neural. Transmiss.*, **42**, 37 – 43 (1978).
8. B. S. Meldrum, *Progr. Brain Res.*, **116**, 441 – 458 (1998).

Поступила 24.11.03

EFFECT OF SOME IMIDAZOLE-4,5-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES ON THE ACTIVITY OF N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA) RECEPTORS

O. M. Efremov, I. Ya. Aleksandrova, S. V. Kulikov, N. A. Losev, and L. B. Piotrovskii

Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, ul. akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376 Russia

The results of experiments on mice showed that some imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives injected into lateral cerebral ventricles produce a dose-dependent convulsant or anticonvulsant effects, that is, possess the properties of partial NMDA receptor agonists. The most promising partial NMDA receptor agonist selected for further investigation is 2-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid.