

рые совместно с новым поколением проектировщиков, инженеров и архитекторов в кратчайшие сроки справляются с этой задачей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Архив 7-й больницы.
2. Архив В. Н. Симбирцева. Справка горплана о довоенном Сталинграде. — 1947. — С. 9.
3. Архив Волгоградского дома архитекторов.
4. Архив музея-заповедника «Сталинградская битва». Отчет главного архитектора за 1940 г. ВП 578
5. Архив музея-заповедника «Сталинградская битва». Отчет главного архитектора за 1940 г. ВП 579
6. *Воронков А., Григорьев Г. и др.* Баррикадцы. — Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во, 1989.
7. ГАВО № 8379.
8. ГАВО. Ф. 278. ОП. 1. № 179.
9. ГАВО. Ф. 278. ОП. 1. № 179. Л. 2.
10. ГАВО. Ф. 278. ОП. 1. № 179. Л. 31.
11. ГАВО. Ф. 278. ОП. 1. № 179. Л. 42.
12. *Комиссарова Е. В., Петрова И. А., Кибасова Г. П.* // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2012. — № 1. — С. 95.
13. *Максимова И. В., Петрова И. А.* Русский Чикаго (уездные города Саратовской губернии в условиях модернизации). — Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. — 2012. — С. 66—69.
14. М-ЗСБ, 919Б н/вф
15. *Олейников П. П.* Архитектурное наследие Сталинграда. — Волгоград: ГУ Издатель. — 2012. — С. 276.
16. *Олейников П. П.* Архитектурное наследие Сталинграда. — Волгоград: ГУ Издатель. — 2012. — С. 258.
17. *Петров А. В., Киценко О. С.* // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 1. — С. 54—55.
18. *Птичникова Г. А., Антюфеева О. А.* Спрятанные памятники (о малоизвестных объектах культурного наследия послевоенного Сталинграда) // Интернет-Вестник ВолгГАСУ. Политематическая сер. Вып. 2 (9). — <http://vestnik.vgasu.ru/att>
19. *Сабанов В. И., Грибина Л. Н.* // Вестник ВолГМУ. — 2003. — № 9. — С. 7—11.
20. *Скрипкин А. С., Луночкин А. В., Курилла И. И.* История Волгоградской земли от древнейших времен до современности. — М.: Планета, 2011. — 224 с.
21. Сталинградская правда, 15 февраля 1939 г.
22. Сталинградская правда, 17 сентября 1937 г.
23. Сталинградская правда, 1937 г.
24. Сталинградская правда, 8 сентября 1937 г.
25. Сталинградская правда, сентябрь, 1940 г.

### Контактная информация:

**Олейников Петр Петрович** — декан архитектурного факультета Волгоградского государственного архитектурно-строительного университета, e-mail: [info@vgasu.ru](mailto:info@vgasu.ru)

УДК 615.212.7:616-092.9

## ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ РУ-1205 С АНАЛИЗАТОРАМИ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ

**А. А. Спасов, О. Ю. Гречко, Д. М. Штарёва, А. И. Ращенко, К. Ю. Калитин, Р. А. Литвинов**

Изучено влияние соединения РУ-1205 с установленной каппа-опиоидной активностью на другие нейромедиаторные системы, выявлены нейрохимические закономерности его действия. Установлено, что тестируемое вещество не оказывает влияния на эффекты адренергических, серотонинергических и холинергических анализаторов нейромедиаторных систем, снижает фенаминовую гиперактивность мышей и число конвульсивных приступов, вызванных пикротоксином и биккуллином.

**Ключевые слова:** агонист каппа-опиоидных рецепторов, нейромедиаторные системы головного мозга, пикротоксин, биккуллин, фенамин.

## STUDY OF THE INTERACTION OF RU-1205 WITH NEUROTRANSMITTER ANALYZERS

**A. A. Spasov, O. Y. Grechko, D. M. Shtareva, A. I. Raschenko, K. Y. Kalitin, R. A. Litvinov**

The effects of RU-1205 compound with a well-established kappa-opioid activity on the other neurotransmitter systems were studied. The neurochemical mechanisms of the action of RU-1205 were identified. It has been established that the substance under study has no influence on the effects of adrenergic, cholinergic and serotonergic neurotransmitter systems. It has also been determined that RU-1205 reduces fenamic hyperactivity of mice and the number of convulsions induced by bicuculline and picrotoxin.

**Key words:** kappa-agonist opioid receptors, neurotransmitter systems of the brain, picrotoxin, bicuculline, phenamine.

В результате предварительных экспериментальных исследований по направленному поиску веществ с каппа-рецепторной активностью, проведенных на базе Волгоградского государственного медицинского университета, выявлено новое соединение под лабораторным

шифром РУ-1205 с выраженным каппа-опиоидным агонистическим действием [2]. Нейротропные средства, в том числе и каппа-селективные агонисты, реализуют свои эффекты с вовлечением различных нейромедиаторных систем мозга [7]. Для расширения представле-

ний о механизме действия нового соединения актуальным является изучение его влияния на проявления действия различных нейромедиаторных анализаторов [1]. Исследование влияния новых молекул на нейрональные процессы в ЦНС представляет интерес не только с точки зрения выяснения общих принципов их действия, но и дальнейшей разработки рациональных путей поиска более совершенных лекарственных средств с заданными свойствами и минимальными нежелательными эффектами. Также в настоящее время накоплен фактический материал, свидетельствующий о важной роли ГАМК-ергической и дофаминергической систем в осуществлении антиноцицептивного действия известных каппа-опиоидных агонистов [6, 10].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение взаимодействия соединения РУ-1205 с анализаторами нейромедиаторных систем.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены данные по изучению взаимодействия субстанции соединения РУ-1205 дигидрохлорида 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)-имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, синтезированного в ЗАО «ЭМПИЛС-ФОХ» (г. Ростов-на-Дону) (Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 29.07.2009 г.) [3] с анализаторами нейромедиаторных систем.

Экспериментальные исследования проводили с использованием галоперидола («Gedeon Richter», Венгрия), апоморфина гидрохлорида, фенамина («ICN Biomedical», США), L-3,4-диоксифенилаланина (L-ДОФА) («Sigma», США), клофелина («Биомед», Россия), резерпина («Sigma», США), 5-окситриптофана (5-ОТФ) («Sigma», США), ареколина («Sigma», США), никотина («Sigma», США), пикротоксина («ICN Biomedical», США), бикукуллина («Sigma», США).

Эксперименты были выполнены на 108 нелинейных белых крысах массой 220—250 г и 282 нелинейных половозрелых белых мышах массой 20—25 г. Животные содержались в условиях вивария при постоянной температуре — 22—24°C, относительной влажности воздуха 40—50 %, при 12-часовом световом режиме, на стандартной полнорационной диете (ГОСТ Р 50258-92), с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОС 3 51000.3-96 и 1000.4-96), а также правил и Междуна-

родных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях.

Для оценки нейрохимического спектра действия исследуемого вещества применялись разнообразные методические приемы при сочетанном введении исследуемого соединения с анализаторными агентами [1]. Влияние на моноаминергические структуры мозга изучали в тестах с галоперидолом (1 мг/кг в/бр), апоморфином (1 мг/кг в/бр), фенамином (5 мг/кг в/бр), клофелином (0,1 мг/кг в/бр), резерпином (2,5 мг/кг в/бр), 5-окситриптофаном (300 мг/кг в/бр), L-ДОФА (100 мг/кг в/бр); холинергическое действие определялось с учетом модуляции эффектов ареколина (25 мг/кг п/к), никотина (6 мг/кг п/к); ГАМК-ергическое влияние — в тесте с пикротоксином (2,5 мг/кг в/бр), бикукуллином (2,7 мг/кг в/бр). Соединение РУ-1205 вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг.

Результаты обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы «GraphPad Prism 5.0» с использованием критериев Краскела-Уолиса и Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соединение РУ-1205 при сочетанном введении с фенамином статистически значимо снижало фенамин-индуцированные поведенческие проявления на 47,3 % по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

### Влияние соединения РУ-1205 (1 мг/кг в/бр) на локомоторную активность в актометре ( $M \pm m$ )

Вещество	Двигательная активность
Интактный контроль ( $n = 8$ )	134,3 $\pm$ 12,8
Контроль (Фенамин) ( $n = 8$ )	308,7 $\pm$ 24,8
Контроль (РУ-1205) ( $n = 8$ )	148,7 $\pm$ 14,9
РУ-1205+Фенамин ( $n = 8$ )	162,8 $\pm$ 27,4

\*Статически значимо по отношению к интактной контрольной группе животных ( $p \leq 0,05$ ).

В тесте с антагонистом ГАМК-рецепторов — пикротоксином исследуемое вещество РУ-1205 статистически значимо увеличивало латентный период развития тремора, клонуса в 2,4 и 1,2 раза соответственно и уменьшало (на 24,4 %) число пикротоксин-индуцированных конвульсивных припадков ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

### Влияние соединения РУ-1205 (1 мг/кг в/бр) на эффекты пикротоксина (2,5 мг/кг в/бр) у мышей ( $M \pm m$ )

Вещество/группа, ( $n = 8$ )	Латентный период, сек	Длительность тремора, с	Начало конвульсий, с	Число конвульсивных прип.
Интактный контроль	0	0	0	0
Контроль (РУ-1205)	0	0	0	0
Контроль (Пикротоксин)	784,5 $\pm$ 40,8	253,8 $\pm$ 24,9	1037,9 $\pm$ 37,4	4,5 $\pm$ 0,2
РУ-1205 + Пикротоксин	850,1 $\pm$ 55,4	106,9 $\pm$ 15,5	1209,1 $\pm$ 53,8	3,4 $\pm$ 0,3

\*Статистически значимо по отношению к контролю,  $p < 0,05$

**Влияние соединения РУ-1205 (1 мг/кг, в/бр) на эффекты бихукуллина у мышей ( $M \pm m$ )**

Вещество, ( $n = 9$ )	Латентный период, с	Длительность конвульсий, с	Число конвульсий
Интактный контроль	0	0	0
Контроль (РУ-1205)	0	0	0
Контроль (Бихукуллин)	$201,6 \pm 17,8$	$137,2 \pm 25,7$	$4,7 \pm 0,6$
РУ-1205+ Бихукуллин	$279,9 \pm 24,3$	$184,3 \pm 29,4$	$2,1 \pm 0,1$

\*Статистически значимо по отношению к контролю (бихукуллин) ( $p \leq 0,05$ ).

Соединение РУ-1205 при совместном введении с бихукуллином приводило к статистически значимому увеличению длительности латентного периода развития конвульсий в 1,4 раза и снижению числа бихукуллин-индуцированных приступов в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой животных (табл. 3).

В тесте с галоперидолом тестируемое вещество РУ-1205 не вызывало изменений каталептогенных свойств у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными. Исследуемое соединение не влияло на выраженность апоморфин-индуцированной стереотипии у животных. Комбинация тестируемого соединения РУ-1205 + L-ДОФА не оказывала модулирующего влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию и, как следствие, поведенческие эффекты низких доз L-ДОФА.

Соединение РУ-1205 и Н-холиномиметик — никотин при сочетанном введении не вызывали изменений латентного периода и длительности тремора по отношению к контрольной группе животных. Соединение РУ-1205 существенно не влияло на стимулирующие эффекты ареколина.

Исследуемое вещество не оказывало влияния на понижение ректальной температуры, индуцированной клофелином. В тесте с резерпином изучаемое вещество РУ-1205 не влияло на выраженность гипотермии, блефароптоза и локомоторной активности.

Комбинация изучаемого вещества РУ-1205 в дозе 1 мг/кг с метаболическим предшественником серотонина статистически значимо не влияло на стимулирующие эффекты 5-окситриптофана.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено статистически значимое снижение гиперактивности мышей в тесте с фенамином по сравнению с контрольной группой животных. Данные результаты предположительно могут указывать на способность исследуемого соединения блокировать дофаминовую нейротрансмиссию в мезолимбической системе мозга. Однако нельзя исключать и другие механизмы снижения двигательного поведения животных, учитывая то, что фенаминовая гиперактивность может быть обусловлена высвобождением из нервных окончаний различ-

ных катехоламинов (норадреналина, дофамина и серотонина) [5, 9].

При проведении исследований с пикротоксином и бихукуллином было выявлено, что соединение РУ-1205 снижает число конвульсий по сравнению с контрольной группой животных. Вероятно, данная активность может быть обусловлена как аллостерическими взаимодействиями с компонентами ГАМК-рецепторного комплекса [4] так и влиянием на  $Ca^{2+}$ -зависимые- $K^+$  токи [8].

Было выявлено, что тестируемое вещество не оказывает влияния на эффекты адренергических, серотонинергических и холинергических анализаторов нейромедиаторных систем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А., Гузевых Л. С. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — С. 214—248.
2. Гречко О. Ю., Спасов А. А., Штарёва Д. М., Ращенко А. И. // Вестник ВолгГМУ. — 2014. — № 1 (49). — 61 с.
3. Пат. РФ № 2 413 512 С1 от 29.07.2009 г. Средства, обладающие каппа-опиоидной агонистической активностью. Анисимова В. А. и др. Оpubл. 10.03.2011; Бюл. изобретений №7.
4. Birnir B., Eghbali M., Everitt A. B., Gage P. W. // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 131 (4). — P. 695—704.
5. Kleijn J., Wiskerke J., Cremers T. I., et al. // Neurochem. Int. — 2012. — Vol. 60 (8). — P. 791—798.
6. Lemos J. C., Chavkin C. // Opiate receptors edited by Pasternak G.W. — 2011. — P. 226-305.
7. Pasternak G. W. // The Receptors, Springer Science+Business Media, LLC. — 2011. — P. 59.
8. Pflieger J. F., Clarac L., Vinay L. // Brain Res. — 2002. — Vol. 935 (1—2). — P. 81—86.
9. Robertson S. D., Matthies H. J., Galli A. // Mol. Neurobiol. — 2009. — Vol. 39 (2). — P. 73—80.
10. Schwarzer C. // Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 32. — P. 118—125.

## Контактная информация

**Спасов Александр Алексеевич** — академик РАН, з. д. н. РФ, профессор, д. м. н., зав. кафедрой фармакологии. Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru)