

Магний не включен

Плазма	0,935±0,028**	0,936±0,019**	0,971±0,041**	0,956±0,039**	1,086±0,015	1,072±0,023
Эритроциты	1,430±0,041**	1,425±0,032**	1,403±0,019**	1,408±0,045**	1,848±0,041	1,831±0,038

* – $p < 0,05$ повышение статистически достоверно по сравнению с показателями до лечения;

** – $p < 0,05$ статистически достоверно по сравнению с показателем контрольной группы.

Результаты исследования порогов болевой чувствительности после лечения по результатам электроальгометрии, мкА, ($M \pm m$)

Показатель	До лечения		После лечения			
			Магний включен		Магний не включен	
	Точки правой половины тела	Точки левой половины тела	Точки правой половины тела	Точки левой половины тела	Точки правой половины тела	Точки левой половины тела
Суммарный средний	158,2±3,1	160,3±1,9	168,2±2,8* **	167,0±1,4* **	160,4±4,1	161,6±3,8

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения (метод Манна-Уитни);

** – $p < 0,05$ по сравнению с группой, не получавшей препарат магния (метод Манна-Уитни).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6,0 с использованием метода Манна-Уитни

Под влиянием проведенного лечения изменялась толерантность пациентов к болевым воздействиям, что отразилось в изменении уровней порогов боли. Но после традиционной терапии эти изменения были статистически не значимы, в то время как после лечения, включавшего препарат Магне-В₆, повышение уровней болевой чувствительности носило статистически достоверный характер ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования убедительно продемонстрировали преимущества комплексного метода лечения, включающего препарат Магне-В₆, для лечения ПФМ. Перо-

ральный прием препарата магния восполняет дефицит элемента в организме и, как следствие, уменьшает выраженность сенсорной дисфункции, что является важнейшим звеном патогенеза данного устойчивого к терапии патологического состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А. М. Вейна. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 368 с.
2. Бускила Д. // Межд. Мед. Ж. – 2000. – № 1. – С. 28–36.
3. Рыбак В. А. Неорганические генерализованные болевые синдромы: формирование, клиника, лечение. – М., 2002
4. Спасов А. А. Магний в медицинской практике. Волгоград, ООО "Отрок", 2000.
5. Табеева Г. Р. // Росс.Мед.журн. – 2003. – Т. 11, №10. – С. 12–15.

УДК 547.853.3:615.214.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ РЯДА 9-(2-АРИЛОКСИЭТИЛ) АДЕНИНА VMA-99-82

Д. Г. Ковалев, Н. А. Николаенко
НИИ Фармакологии ВолГМУ

Изучение психотропной и, в частности, антидепрессивной активности нового противовирусного соединения VMA-99-82 производился с использованием наиболее широко применяемых моделей фармакологического скрининга. Наиболее выраженный антидепрессивный эффект был выявлен у соединения VMA-99-82 в дозе 1, 5, 10 и 50 мг/кг. Наиболее выраженный эффект VMA-99-82 на модели "резерпиновой" депрессии наблюдался в дозах 1 и 5 мг/кг.

Ключевые слова: антидепрессивная активность, производные аденина, фармакологический скрининг, крысы.

ANTIDEPRESSANT ACTIVITY STUDY OF NEW 9-(2-ARYLOXYETHYL) ADENINE DERIVATIVE WMA-99-82

D. G. Kovalev, N. A. Nikolaenko

Abstract. We investigated psychopharmacological profile 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 of 1 and 5 mg/kg, that was confirmed on the model of reserpine depression in rats.

Key words: antidepressant activity, new adenine derivative, pharmacological screening, rats.

Изыскание новых высокоэффективных химиотерапевтических средств для лечения ВИЧ-1 и оппортунистических вирусных инфекций по-прежнему остается одной из самых актуальных задач современной медицины. Высокая вариабельность генома ВИЧ-1 приводит к быстрому возникновению резистентности вируса к используемым препаратам, что снижает клиническую эффективность антивирусных лекарственных средств. В этой связи поиск ингибиторов ВИЧ-1, имеющих принципиально иную химическую структуру по сравнению с известными препаратами и иной механизм противовирусного действия, представляет собой наиболее перспективный путь разработки лекарственных средств для лечения СПИДа и других вирусных инфекций.

В результате многолетних исследований в НИИ фармакологии ВолГМУ был открыт новый класс противовирусных агентов нуклеозидной природы – производных 9-(2-арилоксиэтил)аденина, которые обладают способностью подавлять цитопатический эффект ВИЧ-1 в наномолярных концентрациях и одновременно проявляют высокую активность в отношении цитомегаловируса человека, вируса Коксаки типа В и ряда других вирусов *in vitro* [2, 3]. Ряд соединений был выбран для углубленного доклинического изучения. В связи с этим нами было изучено психотропное и антидепрессивное действие наиболее активного соединения 9-[2-(4-изопропилфенокс)этил]аденина – лабораторный шифр, VMA-99-82.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Экспериментально изучить психотропную и, в частности, антидепрессивную активность нового производного аденина с использованием наиболее широко применяемых моделей фармакологического скрининга. Изучить антидепрессивное действие соединения VMA-99-82 на экспериментальной модели "резерпиновой" депрессии вместе с препаратом сравнения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Все эксперименты были выполнены на 120 крысах-самцах массой 180-250 г. Изучение психотропной активности и гемодинамических эффектов проводили согласно "Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ" [4]. При исследовании психотропной активности соединения VMA-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 1 час до эксперимента. Животным кон-

трольной группы вводился изотонический раствор хлорида натрия. Для выявления антидепрессивной активности использовался тест принудительного плавания [5]. 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 антидепрессант имипрамин (10 мг/кг).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы "Biostatistics 4.03" с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении психотропной активности введение VMA-99-82 в дозах 1, 5, 10 и 50 мг/кг вызывало достоверное снижение времени иммобилизации крыс в тесте принудительного плавания (см. рис. 1). В контрольной группе животных продолжительность иммобилизации составляла $(61,1 \pm 12,0)$ с, тогда как введение препарата сравнения трициклического антидепрессанта имипрамина (10 мг/кг) приводило к снижению времени иммобилизации до $(29,4 \pm 6,2)$ с. Наибольшее сокращение времени иммобилизации – $(15,4 \pm 4,2)$ с и $(14,5 \pm 5,0)$ с соответственно – наблюдалось в группах крыс, получавших соединение VMA-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.

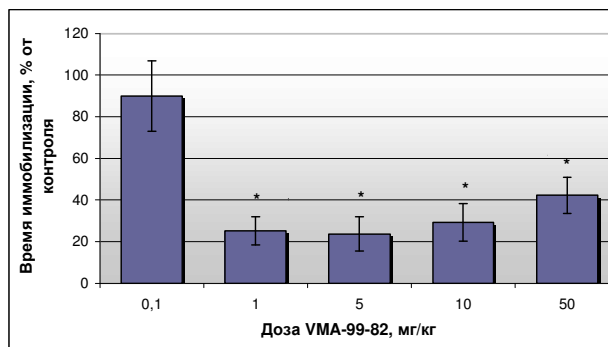


Рис. 1. Влияние VMA-99-82 на время иммобилизации крыс в тесте принудительного плавания: * – достоверные различия с контрольной группой при $p < 0,05$ ($n = 10$)

Отсутствие увеличения локомоторной активности крыс, получавших VMA-99-82 во всех исследованных дозах, в тесте открытого поля позволяет исключить психостимулирующее действие соединения и трактовать обнаруженный эффект как антидепрессивный.

Для подтверждения этого предположения было проведено изучение антидепрессивной активности соединения на модели резерпиновой депрессии. В качестве метода оценки изменения эмоционального состояния животных был использован плавательный тест. В тесте принудительного плавания, проведенном после 2-дневного введения резерпина, в контроле, которому 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 (см. табл.).

Таблица 1

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

Группа животных	Время иммобилизации, с	Количество прыжков
Контроль 1 (физиологический раствор 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	$19,6 \pm 3,9^*$	$0,9 \pm 0,4$
VMA-99-82, 1 мг/кг	$8,0 \pm 1,8^*$	$0,8 \pm 0,4$
VMA-99-82, 5 мг/кг	$8,3 \pm 2,1^*$	$0,9 \pm 0,5$
VMA-99-82, 10 мг/кг	$15,2 \pm 8,9^*$	$0,9 \pm 0,3$

* – достоверные различия с контрольной группой № 2 (резерпиновая депрессия) при $p < 0,05$ ($n = 8$).

Приведенные данные свидетельствуют о развитии депрессивноподобных изменений в поведении животных и об адекватности использова-

ния модели резерпиновой депрессии для изучения антидепрессивного эффекта исследуемых соединений. Введение соединения VMA-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. 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.

В тестах приподнятого крестообразного лабиринта, выработки условной реакции пассивного избегания и определения порога переносимости электрошокового раздражения достоверных изменений в поведении животных не было выявлено, что свидетельствует об отсутствии у исследованного соединения анксиолитической, ноотропной и анальгетической активности.

Таким образом, при изучении психотропной активности VMA-99-82 был обнаружен антидепрессивный эффект в дозах 1, 5, 10 и 50 мг/кг, подтвержденный также на модели резерпиновой депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие антидепрессивной активности у соединения VMA-99-82, несомненно, является преимуществом при назначении его в качестве противовирусного препарата, т. к. при вирусных инфекциях тяжесть состояния больного определяется соматическим компонентом и тяжелыми психозональными переживаниями, что в итоге часто приводит к развитию депрессивных расстройств у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
2. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Химия гетероциклич. соед. – 2003. – Вып. 9. – С. 1389–1397.
3. Петров В. И., Озеров А. А., Новиков М. С. и др. // Фундаментальные исслед. – 2004. – Вып. 1. – С. 77.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. П. Фисенко. – М.: Ремедикум. – 2000. – 398 с.
5. Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. // Nature. – 1977. – Vol. 266. – № 21. – P. 730–732.