

*Капица И.Г., Иванова Е.А., Авдюнина Н.И., Воронина Т.А.*  
**Противопаркинсоническая активность двух производных  
2-аминоадамантана, отличающихся заместителем, связанным  
с аминогруппой**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии  
имени В.В. Закусова», г. Москва, Россия

Производные аминоадамантана рассматриваются в качестве потенциальных нейропротекторных средств, поскольку препараты с подобной химической структурой применяются для терапии заболеваний, протекающих с нейродегенерацией, например, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Поиск новых активных соединений с нейропротекторной активностью в ряду производных аминоадамантана является актуальной задачей фармакологии.

**Цель исследования** – провести синтез и изучение противопаркинсонической активности N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорида (гимантана) и 2-адамантиламинопропанола гидрохлорида (АДК-971) на моделях паркинсонического синдрома (ПС) у мышей.

**Материалы и методы исследования.** Гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид) и его циклический аналог АДК-971 (2-адамантиламинопропанола гидрохлорид) синтезированы в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» из адамантан-2-она и соответствующих аминов в условиях реакции Лейкарта и представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Их противопаркинсоническую активность оценивали на моделях, воспроизводящих дрожательную и акинетико-ригидную формы ПС. В качестве модели дрожательной формы ПС использовали методику тремора у белых аутбредных мышей, который вызывали подкожным введением агониста M-холинорецепторов ареколина в дозе 25 мг/кг; регистрировали латентный период (ЛП) начала тремора и его продолжительность. Модель ПС, вызванного внутрибрюшинным введением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) в дозе 30 мг/кг мышам линии C57Bl/6 использована для оценки влияния соединений на ригидность и брадикинезию. Оценку ригидности проводили по длине шага животных с ПС; о степени брадикинезии

судили, регистрируя двигательную активность мышей в актометре «Opto-Varimex» (Columbus Instruments, США). АДК-971 в дозах 20 мг/кг (модель ареколинового тремора), 10 мг/кг и 50 мг/кг (модель МФТП-индуцированного ПС), гимантан в дозе 10 мг/кг вводили животным внутрибрюшинно за 40 минут до моделирования разных форм ПС. Мышам контрольных групп внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

**Результаты.** На модели ареколинового тремора АДК-971 значимого влияния на поведение животных не оказывал, хотя на его фоне было отмечено некоторое увеличение ЛП начала тремора (на 35,9%) и снижение его продолжительности (на 18,1%). Гимантан значимо увеличивал в 3,0 раза ЛП тремора и снижал в 1,7 раза его длительность по сравнению с показателями в контрольной группе.

У мышей с МФТП-индуцированным ПС наблюдалась мышечная ригидность и брадикинезия. АДК-971 в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг снижал выраженность ригидности, увеличивая длину шага мышей на 23,6% ( $p < 0,05$ ) и 22,6% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Эффект АДК-971 не отличался от эффекта гимантана в дозе 10 мг/кг, уменьшавшего ригидность животных на 26,3% ( $p < 0,05$ ). АДК-971 в дозе 10 мг/кг снижал выраженность брадикинезии у мышей с ПС, достоверно повышая число горизонтальных перемещений до 16,1 ед. в минуту против 0,7 ед. в минуту в группе «МФТП». Однако при его введении в дозе 50 мг/кг значимого уменьшения степени брадикинезии не наблюдалось. По эффективности АДК-971 в дозе 10 мг/кг сопоставим с гимантаном в той же дозе, значимо повышавшем горизонтальную двигательную активность мышей линии С57В1/6 с ПС до 20,05 ед.

**Выводы.** Замена циклического фрагмента в молекуле гимантана ациклическим – гидроксипропиллом (соединение АДК-971) приводит к значительному уменьшению антитрemorного эффекта, но не изменяет эффективность соединения в дозе 10 мг/кг в отношении ригидности и брадикинезии. Увеличение дозы АДК-971 до 50 мг/кг не приводит к усилению противопаркинсонического действия.