

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-351

**ПИНЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗААДАМАНТАНОВ: НОВЫЕ АГЕНТЫ
С ДОФАМИНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ *****PINENE-DERIVED AZAADAMANTANES: NOVEL AGENTS WITH DOPAMINE-STIMULATING
AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY**

М. П. Питухин¹, И. В. Сорокина¹, С. В. Айдагулова^{1,2}, М. С. Борисова¹,
К. Ю. Пономарев¹, Т. Г. Толстикова¹, Е. В. Суслов¹, К. П. Волчо¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

²Новосибирский государственный медицинский университет

M. P. Pitukhin¹, I. V. Sorokina¹, S. V. Aidagulova^{1,2}, M. S. Borisova¹,
K. Yu. Ponomarev¹, T. G. Tolstikova¹, E. V. Suslov¹, K. P. Volcho¹

¹N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS

²Novosibirsk State Medical University

✉ pituhin@nioch.nsc.ru

Аннотация

Исследована дофаминостимулирующая и противовоспалительная активность пиненсодержащих азаадамантанов K-372, K-818 в моделях *in vivo*. Оба агента восстанавливали двигательную и исследовательскую активность мышей в модели МФТП-паркинсонизма и уменьшали гистаминовый отек, а K-372 также снижал Т-клеточный отек лапы. Эффективность превосходила амантадин, что подчеркивает перспективность соединений как мультитаргетных нейропротекторов.

Abstract

Dopamine-stimulating and anti-inflammatory activities of pinene-derived azaadamantanes K-372 and K-818 were studied *in vivo*. Both agents significantly improved locomotor and exploratory activity in the MPTP Parkinsonism model and reduced histamine paw edema; K-372 also lessened T-cell-mediated swelling. Their efficacy surpassed amantadine, underscoring the potential of these multitarget neuroprotectants.

Общими чертами нейродегенеративных заболеваний являются гибель нейронов, нарушение работы нейромедиаторных систем, нейровоспаление и феномен эксайтотоксичности глутамата. Препарат амантадин (1-аминоадамантан, АД) используется для снижения неврологического дефицита при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе [1]. Предполагается, что его клинические эффекты обусловлены синергией дофаминостимулирующего, NMDA-блокирующего и противовоспалительного эффектов. Однако ограниченная клиническая эффективность АД способствует поиску более перспективных альтернативных средств [2]. Данная работа посвящена исследованию активности новых N-замещенных адамантанов (азаадамантанов), K-372 и K-818, имеющих в структуре пиненовый фрагмент.

Цель — исследовать дофаминостимулирующую и противовоспалительную активность двух пиненовых производных азаадамантанов K-372 и K-818 в сравнении с АД на моделях *in vivo*.

Материалы и методы

Агенты K-372 и K-818 впервые синтезированы в Лаборатории направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН. В качестве референтных агентов использовали АД, а также индометацин (ИНД) и дексаметазон (ДЕК).

Дофаминостимулирующую активность соединений определяли в модели МФТП-индуцированного паркинсонизма [3]. Самцам мышей C57BL/6J проводили инъекции МФТП, на следующий день животным вводили исследуемые агенты (20 мг/кг, в/б) и через час оценивали активность животных в тесте «открытое поле». МФТП вызывает нейровоспаление и избирательную гибель дофаминергических нейронов, что приводит к изменениям локомоторной активности животных.

Противовоспалительная активность соединений оценивалась в трех различных по механизмам моделях воспаления [4].

* Исследование выполнено в рамках государственного задания № 075-00365-25-00.

© М. П. Питухин, И. В. Сорокина, С. В. Айдагулова, М. С. Борисова, К. Ю. Пономарев, Т. Г. Толстикова, Е. В. Суслов, К. П. Волчо, 2025

Модель гистаминового отека (неиммунную) воспроизводили введением в заднюю лапу мышей CD-1 раствора гистамина.

Модель псевдоаллергического воспаления воспроизводили путем введения в заднюю лапу мышей линии C57BL/6J раствора конканавалина-А.

В модели Т-клеточного воспаления мышей линии СВА сначала иммунизировали овальбумином, а затем проводили реакцию гиперчувствительности замедленного типа суспензией агрегированного овальбумина в лапу животного.

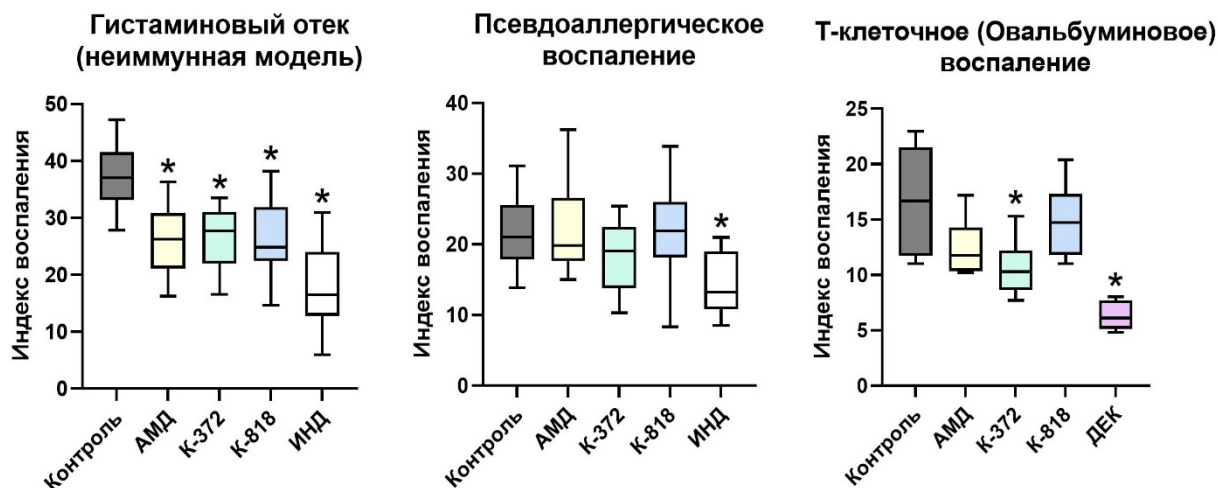
Во всех моделях степень отека определяли по относительному увеличению массы воспаленной лапы против интактной.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы GraphPad Prism 10.4.2. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В модели МФТП-индуцированного паркинсонизма обнаружено, что К-372 и К-818 значительно увеличивают как локомоторную активность («количество движений», «время в движении», «дистанция»), так и показатели исследовательского поведения (К-372 — «норковый рефлекс», К-818 — «вертикализация») по сравнению с контролем. Аналогичные эффекты АМД не имели значимого характера.

При исследовании противовоспалительной активности (см. рисунок) установлено, что агенты К-372, К-818 снижают гистаминовый отек у животных на 25–30 % ($p < 0,001$), данный показатель сопоставим с АМД (28,9 %, $p < 0,001$). В модели псевдоаллергического воспаления значимого эффекта агентов не обнаружено. В модели Т-клеточного воспаления агент К-372 уменьшает степень отека на 38,4 % ($p = 0,04$), а АМД и К-818 оказывают недостоверный противовоспалительный эффект ($p > 0,10$).



Влияние агентов на индекс воспаления в различных моделях (Median/Quartile/Range). * — $p < 0,05$ vs контроль

Выводы

1. К-372 и К-818 демонстрируют выраженный дофаминостимулирующий эффект, превосходящий действие АМД.
2. Все агенты (К-372, К-818, АМД) снижают неиммуногенный отек на 25–30 %, а агент К-372 дополнительно снижает иммуногенный отек в модели Т-клеточного воспаления.
3. Таким образом, среди пиненовых производных азаадамантанов были выявлены новые агенты с дофаминостимулирующей и противовоспалительной активностью — перспективные мультитаргетные нейропротекторы.

Литература

1. Пилипович А. А., Голубев В. Л. Амантадин в современной неврологической практике // Нервные болезни. 2023. Т. 1. С. 23–30.
2. Rujirussawarawong S. et al. Efficacy and safety of oral amantadine in Parkinson's disease with dyskinesia and motor fluctuations: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ Neurology Open. 2025. Vol. 7, No. 1.
3. Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease // Nature protocols. 2007. Vol. 2, No. 1. P. 141–151.
4. Миронов А. Н. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. М.: НЦЭМСП, 2012. С. 942.