

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-5-3-7
© Коллектив авторов, 2019

И. Г. Капица, Е. А. Иванова, Н. И. Авдюнина, Т. А. Воронина*

ОЦЕНКА ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ПРОТИВОБОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 2 ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОАДАМАНТАНА, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ МЕЖДУ СОБОЙ НАЛИЧИЕМ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ В УЗЛОВОМ ПОЛОЖЕНИИ АДАМАНТАНА, В СРАВНЕНИИ С ГИМАНТАНОМ

ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва;

* e-mail: iwanowaea@yandex.ru

На моделях паркинсонического синдрома у мышей установлено, что 2-адамантиламинопропанола гидрохлорид (соединение АДК-971) и 5-гидроксиадамantan-2-иламинопропанола гидрохлорид (соединение АДК-1013) обладают менее выраженным противопаркинсоническим действием, чем гимантан. АДК-971 и АДК-1013, как и гимантан в дозе 20 мг/кг, проявляют сопоставимый антиэкссудативный эффект на модели укусного перитонита у мышей. Однако в отличие от гимантана в дозе 20 мг/кг АДК-971 и АДК-1013 в такой же дозе не обладают противоболевым действием как в отношении висцеральной, так и термической соматической боли у мышей.

Ключевые слова: аминоксадамantan; паркинсонический синдром; воспаление, укусный перитонит; боль.

Соединения, являющиеся производными аминоксадаманта, могут рассматриваться в качестве потенциальных нейропротекторных средств, так как к лекарственным препаратам с подобной химической структурой относятся средства, применяемые для терапии заболеваний, протекающих с нейродегенерацией. В частности, производное 1-аминоксадаманта мексантин назначается для терапии деменций, в том числе при болезни Альцгеймера; паркинсонизма; церебрального и спинального спастического синдрома вследствие черепно-мозговой травмы, рассеянного склероза, инсульта [1]. Амантадин, по химической структуре являющийся, как и мексантин, производным 1-аминоксадаманта, используется в клинической практике при терапии паркинсонизма [2].

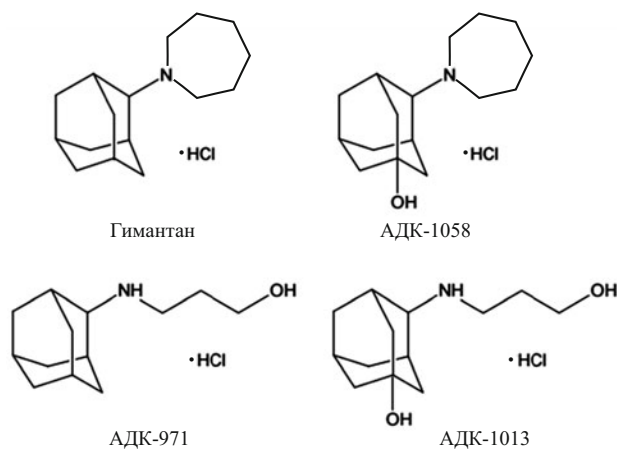
Разработанный в ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” препарат гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид), производное 2-аминоксадаманта, проявляет противопаркинсоническую активность как на экспериментальных моделях [3 – 5], так и в клиническом исследовании у пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона [6]. Ранее было показано, что, наряду с противопаркинсонической активностью, гимантан оказывает противовоспалительное и противоболевое действие [7, 8]. Однако у его моногидроксилированного метаболита (соединение АДК-1058, рисунок) выявлена значительно меньшая, по сравнению с гимантаном, противопаркинсоническая активность в отсутствие противоболевого эффекта при сохранении способности снижать выраженность экссудативного воспаления [9].

Данная работа посвящена продолжению изучения влияния введения гидроксильной группы в узловое положение адамантана на выраженность фармакологических эффектов соединений, являющихся его производными. Цель исследования заключается в оценке противопаркинсонической, противовоспалительной и противоболевой активности 2 производных 2-аминоксадаманта, отличающихся между собой наличием гидроксильной группы, — 2-адамантиламинопропанола гидрохлорида (соединение АДК-971) и 5-гидроксиадамantan-2-иламинопропанола гидрохлорида (соединение АДК-1013) — в сравнении с гимантаном. Структурные формулы соединений представлены на рисунке.

Экспериментальная часть

В работе использованы половозрелые аутбредные белые мыши-самцы массой 27 – 30 г и мыши-самцы линии С57В1/6 массой 25 – 28 г. Животных получали из Центрального питомника лабораторных животных РАМН (“Столбовая”, Московская область). Организация и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 1 апреля 2016 г. “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики”. Животных содержали в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51.

Гимантан и АДК-971 получены из адамантан-2-она и соответствующих аминов в условиях реакции Лей-



Структурные формулы гимантана, соединений АДК-1058, АДК-971 и АДК-1013.

карта [10, 11]. Соединения АДК-1013 и АДК-1058 синтезировали гидроксированием исходных производных аминоадамантина смесью концентрированных азотной и серной кислот по [12]. Все изученные соединения — белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде.

Противопаркинсоническую активность производных адамантана АДК-971 и АДК-1013 в сравнении с гимантаном оценивали на моделях, воспроизводящих дрожательную и акинетико-ригидную формы паркинсонического синдрома (ПС).

В качестве экспериментальной модели, воспроизводящей дрожательную форму ПС, использовали методику ареколинового тремора у белых аутбредных мышей [13]. Агонист М-холинорецепторов ареколин вводили мышам подкожно в дозе 25 мг/кг через 40 мин после внутрибрюшинного введения изучаемых соединений АДК-971 в дозе 20 мг/кг, АДК-1013 в дозах 10, 20 и 50 мг/кг и гимантана в дозе 10 мг/кг. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Регистрировали латентный период (ЛП) и продолжительность тремора в мин.

Модель ПС, вызванного введением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) мышам линии C57Bl/6, использовали в качестве модели для оценки влияния изучаемых соединений на такие симптомы экстрапирамидных нарушений как акинезия и ригидность. МФТП-индуцированная модель ПС у мышей линии C57Bl/6 является одной из наиболее адекватных моделей ПС, поскольку МФТП избирательно повреждает дофаминергические нейроны чёрной субстанции и, наряду с развитием характерной симптоматики — брадикинезии, ригидности, тремора, после системного введения нейротоксина у животных отмечается дегенерация дофаминергических нейронов в nigrostriatum [13].

Эксперимент проводили на половозрелых самцах мышей линии C57Bl/6 массой 25 – 28 г. МФТП растворяли в физиологическом растворе и вводили внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг. Животным контрольной группы вводили эквивалентный объем физиологиче-

ского раствора. Соединения АДК-971 в дозах 10 и 50 мг/кг, АДК-1013 в дозах 10 и 50 мг/кг и гимантан в дозе 10 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 40 мин до введения нейротоксина. Исследование противопаркинсонической активности изучаемых соединений АДК-971 и АДК-1013 в сравнении с гимантаном на модели ПС, индуцированного МФТП, проводили через 10 – 12 мин (оценка ригидности) и через 1,5 ч (оценка брадикинезии) после введения нейротоксина.

Оценку выраженности ригидности у мышей линии C57Bl/6 с МФТП-вызванным ПС проводили по длине шага животного по методике (Stride Length Test) [14]. С этой целью передние и задние лапы животного окрашивали нетоксичными красками разных цветов, затем опускали его в узкий пенал (высота стенок 8 см, ширина 8 см, длина 50 см), пол которого был выстлан белой бумагой. Измеряли расстояние (по прямой) между следами передней и задней лапок в 4 – 6 шагах животного. Шаги в начале и в конце аллеи не учитывали.

Исследование действия соединений на двигательную активность животных проводили в актометре “Opto-Varimex” (Columbus Instruments, США), представляющего собой квадратную арену со стороной 39 см и высотой 20 см, с располагающимися по периметру регистрирующими передвижения животных фотоэлементами. Оценку двигательной активности осуществляли по показателю “горизонтальная активность”, который регистрировался поминутно в течение 3 мин для каждой группы животных, после чего рассчитывали среднegrupповое число перемещений в мин.

Влияние изучаемых соединений на выраженность воспаления оценивали на модели укусного перитонита у аутбредных белых мышей, который вызывали внутрибрюшинным введением 1 % раствора уксусной кислоты из расчёта 1 мл на 100 г массы тела животного [15]. В ответ на введение раствора уксусной кислоты у мышей развивается висцеральная болевая реакция, проявляющаяся специфическими болевыми движениями — корчами, число которых подсчитывали на протяжении 15 мин после введения раствора уксусной кислоты [16]. Соединения АДК-971, АДК-1013 и гимантан в дозе 20 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 40 мин до индукции воспаления. Мышам контрольной группы вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Через 3 ч после введения раствора уксусной кислоты мышам подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации, вскрывали брюшную полость, собирали экссудат и измеряли его массу. О наличии у соединений противоболевого действия судили по снижению количества корчей, а о наличии противовоспалительной активности — по снижению массы экссудата по сравнению с контрольной группой.

Исследование влияния соединений на выраженность соматической боли в сравнении с гимантаном проводили в тесте “Отдёргивания хвоста” у аутбредных белых мышей. АДК-971, АДК-1013 и гимантан вводили за 40 мин до тестирования в дозе 20 мг/кг. Животным контрольных групп вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Болевое раздра-

жение наносили на хвост локально, воздействуя тепловым излучением с помощью анальгезиметра TSE-system (Германия) при интенсивности излучения, равной 25 %, что соответствовало температуре раздражителя 50–55 °С. Регистрировали ЛП отдёргивания хвоста в секундах, по увеличению которого делали вывод о наличии анальгетического действия соединений [16].

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Каждая экспериментальная группа содержала от 6 до 10 животных. Статистическую обработку проводили с помощью метода непараметрической статистики — критерия Манна — Уитни. Результаты в таблицах представлены как среднее ± ошибка среднего (Mean ± SEM). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Подкожное введение белым аутбредным мышам М-холиномиметика ареколина вызывало появление у них одного из характерных симптомов ПС — тремора. Продолжительность тремора в контрольной группе составляла 15,13 мин (табл. 1). Соединение АДК-971 в дозе 20 мг/кг значимого влияния на поведение животных с ареколиновым тремором не оказывало, хотя на его фоне было отмечено некоторое увеличение ЛП начала тремора (на 35,9 %) и снижение его продолжительности (на 18,1 %). Значения регистрируемых показателей на фоне соединения АДК-1013 в дозе 20 мг/кг практически не отличались от соответствующих параметров в группе мышей, которым вводили АДК-971 в дозе 20 мг/кг. При снижении дозы АДК-1013 до 10 мг/кг ЛП начала тремора и его продолжительность были почти равными соответствующим значениям в контрольной группе, однако при повышении дозы АДК-1013 до 50 мг/кг наблюдалось снижение длительности тремора на 19,0 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Гимантан, используемый в качестве препарата сравнения, в дозе 10 мг/кг подтвердил зарегистрированную ранее способность снижать выраженность ареколинового тремора [17], значимо увеличивая ЛП начала тремора в 3 раза и снижая его длительность в 1,7 раза по сравнению с регистрируемыми параметрами контрольной группы (табл. 1).

Таким образом, в проведённом эксперименте установлено, что наличие ациклического фрагмента (гид-

роксипропила) в молекулах АДК-971 и АДК-1013, вместо циклического в молекуле гимантана, значительно снижало практически до полного отсутствия антитрemorную активность производных 2-аминоадамантана АДК-971 и АДК-1013. При этом введение гидроксильной группы в узловое положение адамантана в молекуле 2-адамантиламинопропанола не оказывало значимого влияния на изменение её действия на ареколиновый тремор у мышей.

У мышей линии C57Bl/6 с ПС, вызванным МФТП, наблюдалась мышечная ригидность и выраженная брадикинезия. Длина шага животных с ПС уменьшилась на 40,6 % по сравнению с группой мышей без экспериментальной патологии (табл. 2), а среднегрупповое количество горизонтальных перемещений в актометре за 1 мин снизилось практически полностью и составляло 0,7 ед. против 244,4 ед. в контрольной группе животных, которым вводили только физиологический раствор (табл. 2).

Исследуемые производные 2-аминоадамантана АДК-971 и АДК-1013 в дозах 10 и 50 мг/кг достоверно уменьшали степень ригидности животных с МФТП-индуцированным ПС. Так, АДК-971 в дозе 10 мг/кг увеличивал длину шага мышей на 23,6 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой “МФТП”. Повышение дозы АДК-971 до 50 мг/кг не приводило к усилению способности соединения влиять на выраженность ригидности мышей: длина шага животных на фоне АДК-971 в дозе 50 мг/кг была на 22,6 % ($p < 0,05$) больше длины шага мышей в группе “МФТП”. Эффект соединения АДК-1013 в дозах 10 и 50 мг/кг значимо не отличался от эффекта АДК-971 в тех же дозах. АДК-1013 в дозе 10 мг/кг увеличивал длину шага мышей с ПС на 24,0 %, на фоне дозы 50 мг/кг длина шага возрастала на 32,0 % (табл. 2).

Исследуемые производные 2-аминоадамантана по эффективности в тесте оценки выраженности ригидности у мышей линии C57Bl/6 с МФТП-индуцированным ПС не отличались от гимантана в дозе 10 мг/кг, значимо снижавшем степень ригидности животных на 26,3 % (табл. 2).

Производное аминоксипропила АДК-971 в дозе 10 мг/кг снижало выраженность брадикинезии у мышей с ПС, вызванным системным введением МФТП, достоверно повышая среднегрупповое число горизонтальных перемещений относительно группы “МФТП” до 16,1 ед. в минуту (в 23 раза). Однако при введении

Таблица 1

Влияние производных 2-аминоадамантана АДК-971 и АДК-1013 на ареколиновый тремор у белых аутбредных мышей

| Группа (доза) | ЛП начала тремора, мин | Продолжительность тремора, мин |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ареколин (25 мг/кг) | 0,39 ± 0,12 | 15,13 ± 1,34 |
| Гимантан (10 мг/кг) + ареколин | 1,18 ± 0,21* | 9,07 ± 1,54* |
| АДК-971 (20 мг/кг) + ареколин | 0,53 ± 0,08 | 12,39 ± 1,24 |
| АДК-1013 (10 мг/кг) + ареколин | 0,37 ± 0,12 | 15,47 ± 2,11 |
| АДК-1013 (20 мг/кг) + ареколин | 0,51 ± 0,12 | 13,08 ± 3,05 |
| АДК-1013 (50 мг/кг) + ареколин | 0,32 ± 0,05 | 12,26 ± 0,34* |

* $p < 0,05$ по сравнению с группой “Ареколин”.

этого соединения в дозе 50 мг/кг значимого уменьшения степени брадикинезии не наблюдалось: среднegrupповое количество горизонтальных перемещений на фоне АДК-971 в дозе 50 мг/кг составляло 3,22 ед. (табл. 2). Соединение АДК-1013, отличающееся введённой гидроксильной группой в узловое положение адамантана в молекулу 2-адамантиламинопропанола (АДК-971), в дозе 10 мг/кг достоверного действия на выраженность брадикинезии у мышей с ПС не оказывало: среднegrupповое количество горизонтальных перемещений в минуту составляло 1,11 ед. Повышение дозы АДК-1013 до 50 мг/кг привело к увеличению среднegrupпового количества горизонтальных перемещений до 10,5 ед. в минуту, однако вследствие большого разброса зарегистрированных показателей в этой группе разница с группой “МФТП” не достигала уровня значимости $p < 0,05$ (табл. 2).

Гимантан в дозе 10 мг/кг достоверно повышал горизонтальную двигательную активность мышей линии С57В1/6 с ПС, вызванным введением МФТП, среднegrupповое количество горизонтальных перемещений в минуту на его фоне составляло 20,05 ед. (в 28,6 раза больше, чем в группе “МФТП”). По эффективности только соединение АДК-971 в дозе 10 мг/кг сопоставимо с препаратом сравнения в дозе 10 мг/кг (табл. 2).

Таким образом, на модели ПС, вызванного системным введением МФТП, установлено, что производное 2-аминоадамантана с ациклическим фрагментом АДК-971 в дозе 10 мг/кг по противопаркинсонической эффективности (в отношении мышечной ригидности и брадикинезии) сопоставимо с гимантаном в дозе 10 мг/кг, имеющим циклический заместитель. При этом повышение дозы АДК-971 не вызывало усиление противопаркинсонического эффекта, что описано для гимантана [17]. Введение гидроксильной группы в узловое положение адамантана молекулы 2-адамантиламинопропанола не приводило к снижению её способности уменьшать мышечную ригидность животных с ПС, однако значительно снижало нормализующее влияние соединения на брадикинезию.

Исследование противовоспалительной активности изучаемых производных 2-аминоадамантана на модели укусного перитонита у мышей показало, что все

соединения в дозе 20 мг/кг проявляли способность снижать выраженность экссудативной реакции. Так, соединение АДК-971 уменьшало массу перитонеального экссудата у животных на 30,6 % ($p < 0,05$), соединение АДК-1013 — на 29,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой мышей с перитонитом, которым вводили физиологический раствор. Противовоспалительный эффект производных 2-аминоадамантана АДК-971 и АДК-1013 в дозе 20 мг/кг сопоставим с эффектом гимантана в дозе 20 мг/кг, который подавлял экссудацию на 35,6 % (табл. 3). Следовательно, замена циклического фрагмента в молекуле гимантана ациклическим (гидроксипропилом), равно как и включение в узловое положение адамантана молекулы 2-адамантиламинопропанола гидроксильной группы, не приводили к значимому изменению антиэкссудативной активности соединений. Однако при оценке противоболевого действия изучаемых производных 2-аминоадамантана обнаружено, что ни АДК-971, ни АДК-1013 в дозе 20 мг/кг не проявляли анальгетической активности как в отношении висцеральной боли в тесте укусных корчей, так и в отношении соматической боли в тесте отдёргивания хвоста у мышей, в отличие от гимантана, который в дозе 20 мг/кг был эффективен на обеих моделях боли (табл. 3).

Таким образом, результаты проведённого экспериментального исследования свидетельствуют о том, что замена циклического фрагмента в молекуле гимантана ациклическим (гидроксипропилом) приводит к значительному уменьшению антитреморного эффекта на модели ареколинового тремора у аутобредных мышей. Включение гидроксильной группы в узловое положение адамантана в молекуле 2-адамантиламинопропанола значимо не влияет на способность соединения снижать выраженность ареколинового тремора. Производное 2-аминоадамантана АДК-971, отличающееся от гимантана наличием ациклического заместителя вместо циклического, в дозе 10 мг/кг проявляет сопоставимую с ним активность по снижению степени мышечной ригидности и брадикинезии у мышей линии С57В1/6 с паркинсоническим синдромом, вызванным системным введением нейротоксина МФТП. Увеличение дозы АДК-971 до 50 мг/кг не вызывает усиления выраженности противопаркинсонического эффекта

Таблица 2

Влияние производных 2-аминоадамантана АДК-971 и АДК-1013 на ригидность и брадикинезию у мышей линии С57В1/6 с ПС, вызванным введением МФТП

| Группа (доза) | Длина шага, см | Число горизонтальных перемещений в группе за 1 мин, ед. |
|---|--------------------------|---|
| Контроль, физиологический раствор | 6,79 ± 0,07 | 244,40 ± 13,16 |
| МРТР (30 мг/кг) + физиологический раствор | 4,03 ± 0,11 [#] | 0,70 ± 0,16 [#] |
| Гимантан (10 мг/кг) + МФТП | 5,09 ± 0,32* | 20,05 ± 1,56* |
| АДК 971 (10 мг/кг) + МФТП | 4,98 ± 0,11* | 16,10 ± 7,12* |
| АДК 971 (50 мг/кг) + МФТП | 4,94 ± 0,23* | 3,22 ± 1,60 |
| АДК 1013 (10 мг/кг) + МФТП | 5,00 ± 0,23* | 1,11 ± 0,20 |
| АДК 1013 (50 мг/кг) + МФТП | 5,32 ± 0,16* | 10,50 ± 9,10 |

[#] $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;
* $p < 0,05$ по сравнению с группой “МФТП”.

Влияние производных 2-аминоадамонтана АДК-971 и АДК-1013 на выраженность экссудативного воспаления, висцеральной и термической соматической боли у белых аутбредных мышей

| Группа (доза) | Масса экссудата, мг | Количество корчей, ед. | ЛП отдергивания хвоста, с |
|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|
| Контроль | 840,55 ± 37,00 | 55,42 ± 1,8 | 4,66 ± 0,15 |
| Гимантан (20 мг/кг) | 541,44 ± 37,49* | 30,43 ± 4,6* | 5,86 ± 0,29* |
| АДК-971 (20 мг/кг) | 583,40 ± 108,60* | 58,40 ± 3,1 | 4,54 ± 0,22 |
| АДК-1013 (20 мг/кг) | 596,00 ± 51,70* | 55,33 ± 4,7 | 4,45 ± 0,21 |

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

соединения. Введение гидроксильной группы в узловое положение адамантана молекулы 2-адамантиламинопропанола не приводит к снижению способности уменьшать мышечную ригидность у мышей линии C57Bl/6 с паркинсоническим синдромом, вызванным системным введением нейротоксина МФТП, однако значительно снижает нормализующее влияние соединения на брадикинезию животных. Замена циклического фрагмента в молекуле гимантана ациклическим (гидроксипропилом), равно как и включение в узловое положение адамантана молекулы 2-адамантиламинопропанола гидроксильной группы не приводят к значимому изменению антиэкссудативной активности соединений на модели уксусного перитонита у белых аутбредных мышей. Производные 2-аминоадамонтана АДК-971 и АДК-1013 в дозе 20 мг/кг, в отличие от гимантана в такой же дозе, не проявляют противоболевого действия на моделях висцеральной и термической соматической боли у мышей.

Работа выполнена в рамках Госзадания по теме № 0521-2019-0007.

ЛИТЕРАТУРА

1. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2206.htm#primene-nie-veshhestva-memantin.
2. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_289.htm.
3. А. В. Непоклонов, И. Г. Капица, Е. А. Иванова и др., *Эксперим. и клин. фарм.*, **75**(11), 3 – 6 (2012).
4. Е. А. Иванова, А. В. Непоклонов, И. И. Кокшенев и др., *Биомедицина*, **1**(1), 74 – 81 (2012).
5. Е. А. Иванова, И. Г. Капица, Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **159**(3), 362 – 365 (2015).
6. Е. А. Катунина, А. В. Петрухова, Г. Н. Авакян и др., *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, **108**(6), 24 – 27 (2008).
7. Е. А. Иванова, И. Г. Капица, А. В. Непоклонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(10), 12 – 15 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(10), (2013).
8. Е. А. Иванова, I. G. Kapitsa, E. A. Valdman, T. A. Voronina, *Advances Parkinson's Disease*, No 5, 50 – 60 (2016).
9. И. Г. Капица, Е. А. Иванова, Т. А. Воронина и др., *Фармакокинет. и фармакодинам.*, № 3, 42 – 46 (2016).
10. Заявка на А. с. СССР 4947575 / 04; *Бюл. изобрет.*, № 4 (2011).
11. Патент СССР 1746661 (1996).
12. Н. В. Климова, Б. М. Пятин, Н. М. Зайцева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **20**(7), 810 – 915 (1986).
13. Т. А. Воронина, Е. А. Вальдман, Л. Н. Неробкова, И. Г. Капица, *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с противопаркинсонической активностью*, в кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 219 – 234.
14. J. L. Tillerson, G. W. Miller, *J. Neurosci. Methods*, **123**(2), 189 – 200 (2003).
15. Г. Я. Шварц, Р. Д. Сюбаев, *Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств*, в кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 746 – 758.
16. Т. А. Воронина, Л. С. Гузеватых, *Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств*, в кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть 1, Гриф и К, Москва (2012), сс. 197 – 218.
17. И. Г. Капица, И. И. Кокшенев, Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина, *Фармакокинет. и фармакодинам.*, № 2, 10 – 16 (2012).

Поступила 19.07.18

COMPARATIVE EVALUATION OF THE ANTIPARKINSONIAN, ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC EFFECTS OF TWO 2-AMINOADAMANTANE DERIVATIVES DIFFERING FROM HEMANTANE BY THE PRESENCE OF A HYDROXYL GROUP AT THE TERTIARY POSITION OF ADAMANTANE

I. G. Kapitsa, E. A. Ivanova*, N. I. Avdyunina, and T. A. Voronina

V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

* e-mail: iwanowaea@yandex.ru

The antiparkinsonian effect of 2-adamantylaminopropanol hydrochloride (compound ADK-971) and 5-hydroxyadamantane-2-ylaminopropanol hydrochloride (compound ADK-1013) in a murine model of Parkinson's syndrome is less pronounced than that of hemantane. ADK-971, ADK-1013 and hemantane at a dose of 20 mg/kg exhibit comparable antiexudative effects in mice with acetic peritonitis. However, ADK-971 and ADK-1013 at a dose of 20 mg/kg, in contrast to hemantane at the same dose, show no analgesic effect on the models of visceral pain and thermal somatic pain in mice.

Keywords: aminoadamantane; parkinsonian syndrome; inflammation; acetic peritonitis, pain.