

**СООТНОШЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ И
АНТИВИРУСНЫХ СВОЙСТВ В РЯДУ
ПРОИЗВОДНЫХ 9 - (2-ФЕНОКСИЭТИЛ)
АДЕНИНА**

Петров В.И., Онищенко Н.В., Ананьева О.Ю.,
Новиков М.С., Озеров А.А.

*НИИ фармакологии Волгоградского
государственного медицинского университета,
Волгоградский научный центр РАМН,
Волгоград*

Производные 9-(2-феноксиэтил)аденина, содержащие различные заместители в ароматическом ядре, представляют собой новый класс противовирусных агентов нуклеозидной природы, в спектре действия которых преобладает активность в отношении цитомегаловируса человека (ЦМВ) [1]. Наиболее сильное и закономерное влияние на противовирусные свойства *in vitro* оказывает пара-замещение в базовой структуре 9-(2-феноксиэтил)аденина: при введении и последовательном увеличении размеров алкильной группы от метильной до 1-адамантильной противовирусная активность сначала возрастает, достигая максимума у изопропильного и трет-бутильного производных, а затем уменьшается, давая для больших радикалов мало- и неактивные соединения. Величина ингибиторной концентрации EC_{50} (штамм AD-169) в ряду заместителей: водород, метил, этил, изопропил, втор-бутил, трет-бутил, трет.-амил, трет.-октил, 1-адамантил составляет соответственно 0.320, 0.030, 0.010, 0.002, 0.050, 0.005, 0.050, 0.300 и свыше 50.000 микромольей. Введение электроноакцепторных заместителей - галогенов (хлора, брома, но не иода) или нитрогруппы в пара-положение также приводит к высокоактивным соединениям, тогда как сильные электронодонорные заместители (метокси, этокси) полностью лишают 9-(2-феноксиэтил)аденин противовирусных свойств [2]. Анти-ЦМВ потенциал 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина оказался очень высоким (индекс селективности *in vitro* для различных штаммов ЦМВ составляет от 40 до 60 тысяч), и в настоящее время на основе этого соединения в НИИ фармакологии ВолГМУ ведется разработка нового лекарственного средства для лечения оппортунистических ЦМВ инфекций при СПИД [3]. Исследование общепармакологических свойств неожиданно выявило у этого вещества в дозах 1 – 50 мг/кг выраженную антидепрессивную активность в тесте Порсольта и на модели резерпиновой депрессии, превышающую активность имипрамина. Это побудило нас исследовать психотропные свойства других производных 9-(2-феноксиэтил)аденина, также содержащих различные заместители в пара-положении феноксиэтильного фрагмента.

Эксперименты были выполнены на крысах-самках массой 180-250 г. Изучение психотропной активности проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». При исследовании психотропной активности соединения вводились животным внутривенно в дозах 1 и 10 мг/кг в изотоническом растворе хлорида натрия с добавлением твина за 1 ч до эксперимента. Животным контрольной

группы вводился изотонический раствор хлорида натрия. Для выявления антидепрессивной активности использовался тест принудительного плавания. В первый день тестирования крыс на 15 мин помещали в стеклянный бассейн диаметром 32 см и высотой 50 см, заполненный водой до уровня, при котором животное не могло касаться дна задними лапами. Через 24 ч процедуру повторяли, регистрируя в течение 300 с время нахождения крысы в состоянии иммобилизации (животное располагается в воде со слегка поднятой над водой головой, все четыре конечности неподвижны) и количество прыжков из воды (попытка избежать аверсивного воздействия). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Biostatistics 4.03 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

В результате исследований установлено, что заместители алкильного типа в пара-положении оказывают сходное влияние на антидепрессивные свойства производных 9-(2-феноксиэтил)аденина, подобное их влиянию на противовирусные свойства. Так, незамещенный 9-(2-феноксиэтил)аденин и его метильное производное были неактивны в тесте Порсольта. В случае этильного производного в дозе 10, но не 1 мг/кг наблюдалось статистически достоверное сокращение длительности иммобилизации животных до 19.9 ± 4.4 с по сравнению с 89.0 ± 14.5 с в контроле, а также увеличение количества прыжков. Соединение, содержащее изопропильный заместитель, было активно в обеих исследованных дозах (длительность иммобилизации при введении вещества в дозе 1, 10 мг/кг и в контроле соответственно составила 15.4 ± 4.2 , 18.2 ± 5.7 и 61.1 ± 12.0 с), а трет-октильное и 1-адамантильное производные оказались неактивны. Введение хлора в пара-положение 9-(2-феноксиэтил)аденина также привело к соединению, обладающему достоверной активностью в дозе 1 мг/кг, а в дозе 10 мг/кг проявляющему выраженную, хотя и не достоверную, тенденцию к сокращению длительности иммобилизации и увеличению количества прыжков. Однако введение нитрогруппы отрицательно сказалось на антидепрессивных свойствах 9-[2-(4-нитрофенокси)этил]аденина: он был неактивен в тесте Порсольта, хотя индекс селективности анти-ЦМВ действия этого вещества *in vitro* превышает 2000. В противоположность этому, пара-этоксипроизводное, не обладающее вирусингибиторными свойствами, оказалось активным в тесте Порсольта, и в дозе 10 мг/кг достоверно снижало время иммобилизации до 31.9 ± 10.9 с по сравнению с 87.6 ± 12.3 с в контроле.

Таким образом, в ряду производных 9-(2-феноксиэтил)аденина в случае алкильных заместителей и галогенов наблюдаются сходные закономерности в изменении антидепрессивных и противовирусных свойств, тем не менее, при наличии сильных электроноакцепторных заместителей возможен целенаправленный поиск новых противовирусных агентов, не обладающих психотропным действием, а в случае сильных электронодоноров возможно обратное соотношение указанных фармакологических свойств. В целом, наличие психофармакологической активности

у соединений данного ряда косвенно свидетельствует об их легком проникновении в структуры головного мозга при парентеральном введении, что является принципиально важным позитивным фактором для препаратов, применяемых в отношении нейротропных вирусов, в частности, ЦМВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Паннекуик К., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // Химия гетероциклич. соед. – 2003. – Вып. 9. – С. 1389-1397.
2. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // Фундаментальн. исслед. – 2004. – Вып. 1. – С. 77.
3. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Паннекуик К., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // Тез. докл. II Съезда Росс. научн. общ. фармакол. – М., 2003. – Ч. 2. – С. 79.

ЕДИНСТВО БИОСФЕРЫ И ПЛАНЕТЫ ПО В.И. ВЕРНАДСКОМУ

Поляков В.И.
УлГТУ, ДИТУД

В очерке «Область жизни» В.И. Вернадский доказывает закономерное единство планеты и всего живого на ней [1]. Все геологические оболочки, включая гидро-, атмо- и биосферу являются частями единой системы. Так В.И. Вернадский заложил основы теории Д. Лавлока о Земле-Гее как саморазвивающемся организме.

Зарождение живого на планете также закономерный процесс. Законы экологии позволяют представить вероятные шаги постепенного системного усложнения в цепочке развития жизни на планете по пути повышения эффективности использования энергии: атомы \Rightarrow неорганические химические вещества \Rightarrow органические вещества \Rightarrow РНК и ДНК \Rightarrow автотрофные организмы \Rightarrow гетеротрофы \Rightarrow растительный и животный мир [2].

Зарождение жизни и формирование биосферы происходило во взаимосвязи с развитием геосферы. Живые организмы ускоряли развитие геосферы, формировали горные массивы. В работе «Несколько слов о ноосфере» указано, что «гранитная оболочка земли есть область былых биосфер» [1]. Действительно, первичная атмосфера планеты не содержала кислорода [3], но вся её породы сформировались в кислородной среде. Магматические и осадочные породы земной коры представляют оксиды (SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 и др.). Формирование кислородной атмосферы - результат работы первого поколения живых организмов - анаэробных прокариотов. Способные быстро делиться и адаптироваться к изменениям в окружающей среде прокариоты в геологически небольшой срок «захватили» всю планету, выделяя при своей жизнедеятельности кислород.

Образование оксидов, аналогично процессу коррозии, увеличивало объём пород в земной коре и поэтому плотность верхней части литосферы в два раза ниже средней плотности Земли. Можно предположить, что вся верхняя оболочка до пояса Мохоровича

формировалась в течение миллиардов лет в период наличия свободного кислорода в атмосфере, произведённого прокариотами и сменившими их эукариотами [2]. Процессы складчатого горообразования в течение последних 20 – 600 млн. лет также обусловлены деятельностью растительных организмов, произведённого ими кислорода. Существующая теория горообразования под влиянием случайных восходящих тектонических движений является упрощённой. Учёт роли живых организмов позволяет представить эти процессы как естественное развитие, а непрерывность и преемственность развития жизни и планеты опровергают идею божественного творения - «шестоднева» [2].

Работа живых организмов, продолжаясь, создала не только горы, но выделяла и концентрировала элементы в определённых местах. Рассматривая наиболее вероятные реакции, по которым живые организмы в течение миллионов лет создавали залежи простых соединений, Вернадский сделал вывод о биологической природе их происхождения. Несомненно «...значение грязевых отложений, богатых остатками организмов, в истории серы, железа, марганца, свинца, серебра, никеля, ванадия, по видимому, кобальта, может быть других, более редких металлов» [1]. К названным элементам следует добавить элементы с подобными химическими свойствами, а из общности законов образования систем следует, что все скопления «полезных ископаемых», а не только нефть, газ и уголь, являются продуктами биосферного развития [2]. Это следствие идей Вернадского не нашло место в современных теориях рудообразования (магматического, гидротермального, экзогенного).

Миллионы видов живого оставляли свои геологические следы на планете. Процесс накопления биологически переработанных неорганических соединений - закономерный процесс развития планеты через ускорение эволюции элементов. Размножение и расселение живых организмов обуславливают биогенную миграцию атомов, ускоряя перераспределение элементов, создавая их «целевые» отложения, снижая энтропию и способствуя формированию «органов» в организме планеты.

Сформированные в теле планеты скопления, залежи и «жилы» элементов, обладающих разными электрическими, магнитными, химическими и другими свойствами, создают определённые цепи взаимодействия с внешними космическими полями и глубинными слоями планеты. Извлекая из планеты минералы, мы разрушаем какие-то существовавшие биосферные связи, что приводит в соответствии с принципом Ле Шателье-Брауна к изменениям в биосфере.

Анализируя развитие жизни на планете, Вернадский считал, что «попытка объяснить происхождение наземных организмов из морских несостоятельны и фантастичны» [1]. Поэтому в соответствии с экологическим законом соответствия видов организмов условиям среды их обитания следует сделать вывод, что эволюционное развитие водных и атмосферных организмов шло параллельно под формирующим воздействием среды обитания.

Сформировавшаяся на планете биосфера - это этап развития планеты, закономерно «вырастившей»