

Швырева Елена Александровна

исследователь научной мысли

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛА НА ОРИЕНТИРОВОЧНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И КОНТЕКСТУАЛЬНУЮ ПАМЯТЬ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Аннотация: в данной статье рассматривается фармакологическое исследование влияния новых фторсодержащих производных тетрагидрокарбазола на ориентировочное поведение и контекстуальную память в эксперименте на мышах.

Ключевые слова: производные тетрагидрокарбазола, ориентировочное поведение, контекстуальная память, мыши.

DOI: 10.21661/r-112305

На сегодняшний день одной из самых распространенных форм деменции является болезнь Альцгеймера, основным признаком которой является прогрессирующее нарушение когнитивных функций. Наряду с другими нейродегенеративными заболеваниями, болезнь Альцгеймера занимает третье место в списке самых распространенных после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и по прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения в ближайшее десятилетие может выйти на первое место (по материалам сайта ВОЗ).

Почти все используемые в медицинской практике лекарственные препараты для лечения болезни Альцгеймера имеют ряд побочных свойств [1]. Таким образом, поиск новых веществ, обладающих когнитивно-стимулирующей активностью, является важной и актуальной задачей современной фармакологии. В качестве перспективных когнитивных стимуляторов и нейропротекторов в последнее время широко изучают производные тетрагидрокарбазола.

Исследования проводились на базе лаборатории фармакологии ИФАВ РАН, (г. Черноголовка).

Оценка ориентировочного поведения проводилась по методу «Новая клетка» (НК) [2], а контекстуальной памяти по методу «Step-down avoidance» (SDA) [3]. В работе использовались производные тетрагидрокарбазола Ес-2888, Ес-2889, Ес-2893 и Тг-2086–3, синтезированные в лаборатории синтеза физиологически активных веществ ИФАВ РАН. Эти вещества водонерастворимые, поэтому их растирали в ступке с Twin 80, затем разводили в дистиллированной воде, и полученную взвесь вводили внутрижелудочно за 40 мин. до эксперимента в дозе 5 мг/кг.

Действие веществ исследовалось на самцах аутбредных мышей CD1 в возрасте 2,5 месяца. В каждой экспериментальной группе было по 8 животных. Мышам контрольной группы вводили дистиллированную воду.

При изучении действия соединений на ориентировочное поведение млекопитающих выявили, что во время первого тестирования повышается количество вертикальных стоек под действием веществ Тг-2086–3, Ес-2893. Это может свидетельствовать о некотором стимулирующем действии агентов, в связи с которым животные охотнее обследовали клетку. При втором и третьем тестированиях наблюдается достоверное снижение количества вертикальных стоек только под действием агента Ес-2888, что свидетельствует об угашении ориентировочного поведения мышей, вследствие привыкания к обстановке. Наблюдаемое угашение ориентировочной реакции говорит о когнитивно-стимулирующей активности вещества [2]. Результаты, полученные под влиянием других соединений, не отличаются от контроля. Следовательно, эти вещества не являются эффективными когнитивно-стимулирующими агентами (рис. 1).

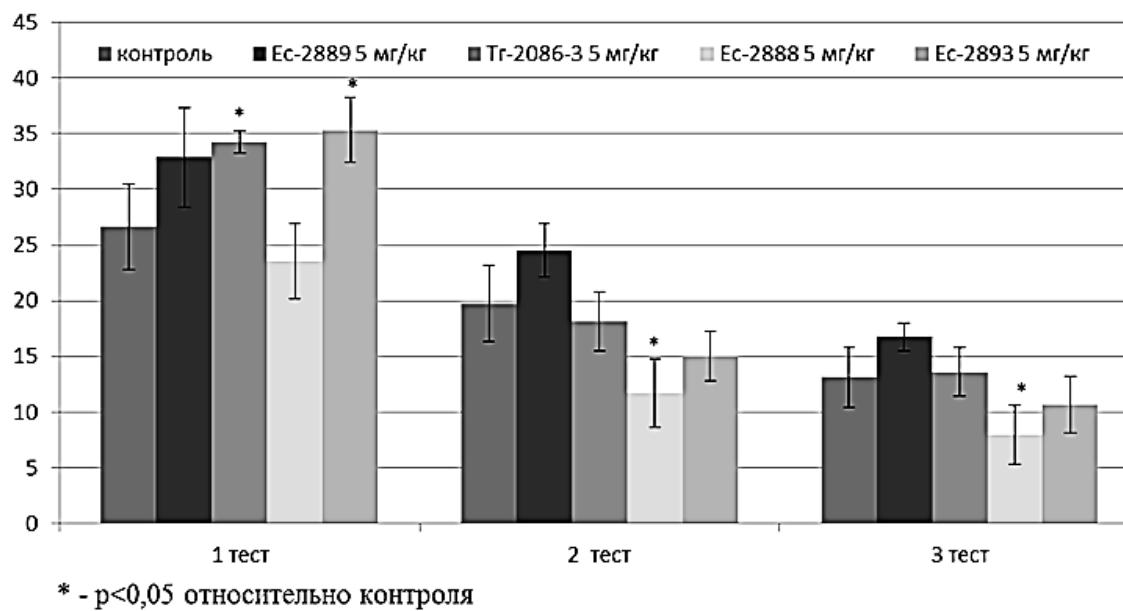


Рис. 1. Влияние соединений Ec-2889, Тг-2086-3, Ec-2888, Ec-2893 на ориентировочное поведение мышей CD1 по результатам теста «Новая клетка»

Результаты теста «Step Down Avoidance» показали, что соединение Тг-2086-3, в дозе 5 мг/кг не оказывает эффективного влияния на продолжительность латентного периода ни в ЛП1 (через час), ни в ЛП24 (через 24 часа). Следовательно, этот агент в данной концентрации существенно не влияет на контекстуальную память мышей. Соединение Ec-2889 в ЛП1 (через час) не дает достоверных отличий от ЛП, хотя значения вещества Тг-2086-3 и контроля в этой точке достоверно повышаются. Это говорит о том, что агент Ec-2889 в дозе 5 мг/кг тормозит увеличение времени латентного периода через час, и, следовательно, угнетает кратковременную память. Однако, уже в ЛП24 (через 24 часа) данное соединение напротив побуждает увеличение времени латентного периода, что говорит о некоторой стимуляции долговременной памяти.

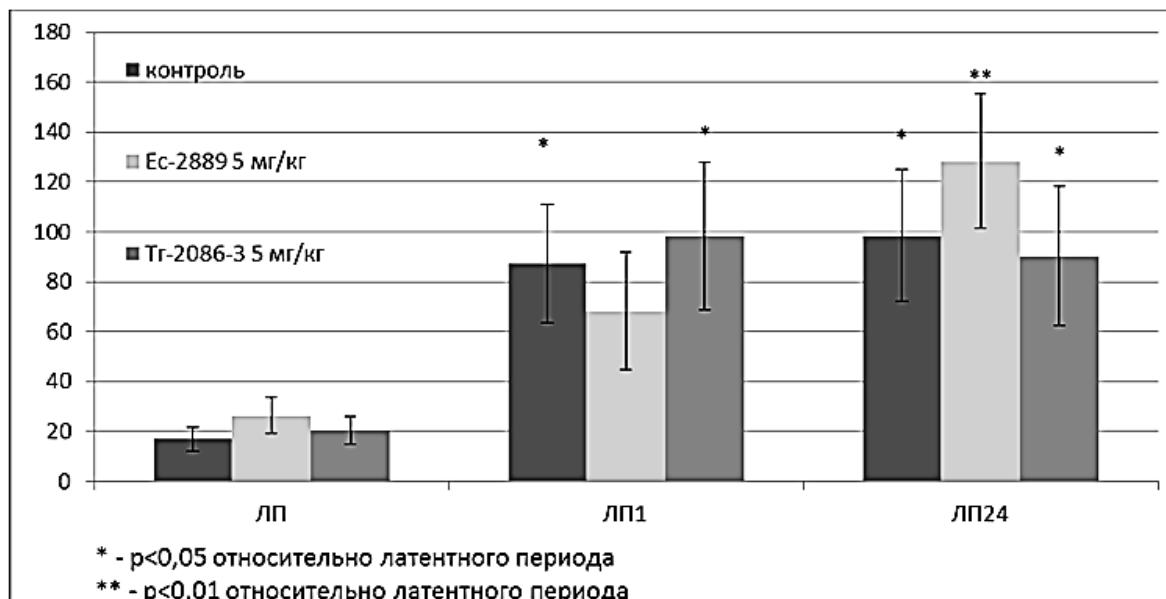


Рис. 2. Влияние соединений Ec-2889 и Тг-2086-3 на контекстуальную память мышей CD1 по результатам теста «Step Down Avoidance»

Таким образом, установлено, что из всех исследуемых агентов лишь вещество Ec-2888 в дозе 5 мг/кг является эффективным в исследовании ориентировочного поведения животных. В оценке контекстуальной памяти агент Ec-2889 в концентрации 5 мг/кг в некоторой степени угнетает кратковременную и стимулирует долговременную память, остальные показатели существенно не отличаются от контроля.

Выводы:

1. Вещество Ec-2888 в дозе 5 мг/кг проявляет когнитивно-стимулирующий эффект, оказывая таким образом влияние на ориентировочное поведение мышей.
2. Агент Ec-2889 в дозе 5 мг/кг незначительно угнетает кратковременную и стимулирует долговременную память в исследовании контекстуальной памяти мышей.
3. Наиболее перспективным для дальнейшего изучения является фторсодержащее производное тетрагидрокарбазола Ec-2888.

Список литературы

1. Копыхалов И.В. Современные подходы к патогенетической терапии Болезни Альцгеймера // Фарматека. – 2012. – С. 223–227.
2. Ridder S. Mice with Genetically Altered Glucocorticoid Receptor Expression Show Altered Sensitivity for Stress-Induced Depressive Reactions // The Journal of Neuroscience, June 29. – 2005. – P. 584–635.
3. Vignisse J., Steinbusch H.W., Bolkunov A. Dimebon enhances hippocampus-dependent learning in both appetitive and inhibitory memory tasks in mice // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. Mar 30; 35(2), 2011.
4. Сайт Всемирной Организации Здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/ru/>