ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАБОМОТИЗОЛУ ВПЛИВАТИ НА ВМІСТ ДОФАМІНУ У СТРІАТУМІ МИШЕЙ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Кірієнко А. В., Валентірова Є. Ю., Ведута В. В., Федько Н. Ф.
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
м. Одеса, Україна

Через недостатню ефективність терапії хвороби Паркінсона триває пошук нових фармакологічних мішеней для досягнення нейропротекторної дії і зменшення вираженості моторних порушень. Анксіолітик фабомотизол (2-[(2-морфолін-4-іл-етил)тіо]-5-етокси-1Н-бензімідазолу дигідрохлорид) був синтезований і фармакологічно вивчений у НДІ фармакології імені В. В. Закусова.

Серед мішеней цього препарату радіолігандним методом in vitro зареєстрований sigma-1 рецептор-шаперон (sigma1R) та MT3 рецептор, регуляторний сайт ферменту хінон-редуктази-2 (NQO2). Відомо, що лігандна активація шаперону sigma1R [1] та інгібування NQO2 здійснюють захисний вплив на клітини. Враховуючи, що в патогенез хвороби Паркінсона включені процеси накопичення білків з порушеною конформацією і утворення токсичних хінонових похідних дофаміну [2], регуляція фабомотизолом sigma1R та NQO2 являється перспективною для досягнення нейропротекторної дії при даному захворюванні.

Експериментально проводилось встановлення впливу фабомотизолу на вміст моноамінів у стріатумі мишей ICR на експериментальній хворобі Паркінсона індукованій 6-гідроксидофаміном (6-OHDA) [3]. Піддослідним тваринам 6-OHDA вводилось унілатерально в смугасте тіло, а для визначення результатів використовувалась високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) з електрохімічною детекцією.

Одноразове інтрастріальне введення модельного нейротоксину 6-OHDA (5 мкг) через 14 діб спричинило зниження вмісту дофаміну у пошкодженому смугастому тілі, не впливаючи на рівень дофаміну та його метаболітів в інтактному стріатумі модельних тварин [3]. Отримані дані свідчать про ретроградну загибель нейронів чорної субстанції. Терапевтичне введення фабомотизолу модельним тваринам в дозі 2,5 мг/кг, в/б протягом 14 діб відновлювало рівень дофаміну до контрольних значень. Введення модельним тваринам селективного антагоніста Sigma1R у дозі 3 мг/кг, в/б, за 30 хвилин до ін'єкції афобазолу перешкоджало розвитку ефекту препарату на вміст дофаміну у пошкодженому смугастому тілі. Основний метаболіт препарату М-11 (2-[2-(3-oxomorpholin-4-yl)-ethylthio]-5-ethoxy-benzimidazole hydrochloride) вибірково взаємодіє з мелатонінзалежним регуляторним сайтом NQO2, у дозі 2,5 мг/кг в/б поступається ефективністю фабомотизолу, не змінюючи знижений рівень дофаміну [4], але відновлюючи його вміст при збільшенні дози до 7,5 мг/кг в/б.

В подальшому можна використовувати доведені властивості фабомотизолу відновлювати вміст дофаміну у смугастому тілі, пошкодженому 6-OHDA за рахунок впливу на Sigma1R та NQO2.

Література

1. Su TP, Su TC, Nakamura Y, et al. The Sigma-1 Receptor as a Pluripotent Modulator in Living Systems. Trends in Pharmacol. Sci. 2016;37(4):262–278. DOI: 10.1016/j.tips.2016.01.003
2. Segura-Aguilar J, Paris I, Mucoz P, et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. J. Neurochem. 2014;129(6):898–915. DOI: 10.1111/jne.12686

3. Voronin MV, Kadnikov IA, Seredenin SB. Afobazole Restores the Dopamine Level in 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson Disease. Neurochemical Journal. 2019. 13(1): 49–56. DOI: 10.1134/S1819712419010185
4. Goes ATR, Jesse CR, Antunes MS, et al. Protective role of chrysin on 6-hydroxydopamine-induced neurodegeneration a mouse model of Parkinson's disease: Involvement of neuroinflammation and neurotrophins. Chem Biol Interact. 2018;279:111–120. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.019