

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

© Залюбовский Д.А., Бейларов Р.Р., Ермаков Г.А.

Научный руководитель: к.м.н. ассистент Яковлева Екатерина Евгеньевна

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Залюбовский Данила Андреевич — студент 3 курса, педиатрический факультет.
E-mail: danilazalubovskij@gmail.com

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, глутамат, антагонисты NMDA-рецепторов.

Актуальность исследования: считается, что главный механизм развития болезни Паркинсона (БП) — дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции. Сейчас наибольший интерес представляет глутаматергическая система из-за эксайтотоксичности глутамата, который, действуя на NMDA-рецепторы, вызывает апоптоз нейронов. На данный момент в России зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор [3, 4, 5, 6, 7], поэтому поиск новых соединений данного класса остается актуальной задачей современной фармакологии [1, 2].

Цель исследования: изучить противопаркинсоническое действие нового лиганда глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — соединения ИЭМ-2295.

Материалы и методы исследования: было проведено 2 исследования. В 1-м исследовании в качестве экспериментальной модели БП использовали тест экстрапирамидных нарушений, вызванных 6-гидроксидофамином. Было включено 3 группы мышей, по 9 мышей в каждой группе: опытная группа получала 6-ГОДА и исследуемое соединение, группа активного контроля получала только 6-ГОДА, а группа пассивного контроля — физиологический раствор. Тестируемое вещество вводили через 2 недели после введения 6-ГОДА в дозе 15 мг/кг опытной группе, группы пассивного и активного контроля субстанцию не получали. Группу пассивного контроля составили мыши, которым вводили физиологический раствор. Оценка двигательной активности проводили через 2 недели ежедневного введения ИЭМ-2295 в тесте «Открытое поле», «Pole Test» и «Вращающийся стержень».

Так как в первом исследовании оценивалась только одна дозировка NMDA-блокатора и не было препарата сравнения, что не позволяло полноценно изучить эффект, нами было проведено 2-е исследование. В него было включено 7 групп, по 6 крыс в каждой группе. В качестве экспериментальной модели БП использовали тест экстрапирамидных нарушений, вызванных галоперидолом. Белым беспородным мышам самцам массой 300–500 г внутрибрюшинно вводили галоперидол в дозе 1 мг/кг. Исследуемое вещество вводили одновременно с введением галоперидола. Первая группа животных получала соединение в дозе 5 мг/кг. Вторая, третья, четвертая, пятая и шестая группы — 10, 15, 20, 30 и 40 мг/кг соответственно. Контрольную группу составили крысы, которым вводили физиологический раствор. Оценка каталепсии проводили по Morpurgo. Статистическая обработка данных проводилась в программе «GraphPad Prism 9.0.».

Результаты: в ходе 1-го исследования в тестах двигательной активности не выявлено статистически значимых различий между группами.

В ходе 2-го исследования выявлен противопаркинсонический эффект соединения ИЭМ-2295 в дозах 10–40 мг/кг. Наблюдался время- и дозозависимый эффект уменьшения каталепсии с максимальным проявлением в дозах 20–40 мг/кг.

Выводы: Соединение ИЭМ-2295 по результатам поведенческих тестов в 1-м исследовании в дозе 15 мг/кг не проявило выраженного антипаркинсонического действия, по результатам 2-го — продемонстрировало достоверную противопаркинсоническую активность, пропорциональную увеличивающейся дозе вещества.

Литература

1. Миронов А. Н. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.» Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

2. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. «Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов.» — СПб.: Невский Диалект, 2000.- 297 с
3. Ищенко, И. О. Сравнительная характеристика моделей экспериментальной болезни Паркинсона у крыс / И. О. Ищенко, В. Б. Царакаев, А. С. Могилева // Forcipe. — 2021. — Т. 4. — № S1. — С. 597. — EDN KGZYFI.
4. Ищенко, И. О. Использование экспериментальных методов терапии болезни Паркинсона / И. О. Ищенко, А. С. Могилева, В. Б. Царакаев // Forcipe. — 2021. — Т. 4. — № S1. — С. 891–892. — EDN KLNSSH.
5. Крюкова, А. Н. Микробиологический аспект при развитии болезни Паркинсона / А. Н. Крюкова, С. А. Наумова, Л. А. Петрова // Forcipe. — 2021. — Т. 4. — № S1. — С. 563–564. — EDN RVLBJL.
6. Масенко, В. В. Оценка накопления железа в головном мозге у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью МРТ в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости / В. В. Масенко, А. М. Скороход, Е. В. Авсянкина // Forcipe. — 2020. — Т. 3. — № S1. — С. 501–502. — EDN LXJJOR.
7. Мочалова, А. Д. Исследование противопаркинсонического действия новых антагонистов NMDA-рецепторов / А. Д. Мочалова, Е. В. Орлова, Е. А. Трифонова // Forcipe. — 2021. — Т. 4. — № S1. — С. 899–900. — EDN CZRIZY.