

Ротенон-индуцированная модель болезни Паркинсона как универсальный трансляционный инструмент при поиске потенциальных нейропротекторных препаратов

Неганова М.Е., Александрова Ю.Р., Николаева Н.С., Чапров К.Д., Винюкова Е.Ю.

Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

Аннотация

Болезнь Паркинсона является вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера и характеризуется мультифакторным патогенезом и гетерогенной симптоматикой, включающей двигательные нарушения и немоторные особенности, обусловленные потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции.

Одна из ключевых ролей в патогенезе данного заболевания принадлежит нарушениям в функционировании НАДН-дегидрогеназного комплекса дыхательной цепи, который запускает процесс окислительного фосфорилирования и производство АТФ митохондриями. И в связи с тем, что на сегодняшний день не существует эффективных методов лечения, которые бы заметно замедляли или останавливали нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона, актуальной задачей современной медицинской химии, биохимии, фармакологии и биомедицины является поиск новых лекарственных препаратов с нейропротекторным действием, в частности, способных защищать нейроны от митохондриальной дисфункции.

При выполнении данного исследования нами был разработан и реализован комплексный подход к изучению биологических свойств химических соединений, включающий *in vitro* систему биоскрининга с биообъектами разных уровней организации - изолированные органеллы (митохондрии) и нейрональноподобные клеточные культуры, а также *in vivo* оценку двигательной активности и когнитивных функций лабораторных животных в условиях моделирования болезни Паркинсона нейротоксином ротеноном. Именно данная химическая модель нейродегенерации наиболее полно отражает патологическую картину этого нейродегенеративного заболевания.

Также новым практическим результатом в данной работе являлась идентификация при помощи разработанного подхода ряда эффективных нейропротекторных антипаркинсонических агентов, в частности

монотерпеновогоэпоксидиола на основе *para*-ментанового остова (Эпоксидиол), среди производных природных соединений. Было показано, что Эпоксидиол обладает цитопротекторными свойствами на клеточной линии SH-SY5Y, подвергшейся воздействию ротенона. Это может быть обусловлено способностью соединения препятствовать потере мембранного потенциала митохондрий и, как следствие, модулировать события в последующем апоптотическом каскаде. Анализ биоэнергетического профиля клеток нейробластомы показал для эпоксидиола способность восстанавливать скорость потребления кислорода после ингибирования функции комплекса I и, как следствие, ослаблять эффект ротенона. В условиях моделирования болезни Паркинсона *in vivo* лечение эпоксидиолом привело к нивелированию как моторных нарушений, так и немоторного симптома - когнитивной дисфункции у животных, подвергшихся токсическому действию ротенона. В заключение, *postmortem* анализ образцов головного мозга животных продемонстрировал способность Эпоксидиола препятствовать потере дофаминэргических нейронов, что может быть обусловлено его способностью восстанавливать работу комплексов дыхательной цепи митохондрий и значительно снижать выработку активных форм кислорода. Совокупность полученных новых экспериментальных данных позволяет рассматривать данное вещество в качестве перспективного лекарственного кандидата для лечения болезни Паркинсона и в ближайшее время планируется изготовление готовой лекарственной формы и проведение доклинических испытаний.

Таким образом, интеграция теоретических знаний о патогенезе болезни Паркинсона и полученного практического результата в виде готового лекарственного кандидата позволяет рассматривать данную работу как социально значимую, так как исследование подобной направленности является неотъемлемой частью системы высокотехнологичного здравоохранения и разработки инновационных лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 22-73-00002 «*Синтез и исследование нейропротекторной активности эпоксидиольных производных монотерпеноидов как перспективных агентов для лечения болезни Паркинсона*».