

Оценка нейропротекторного и иммуномодулирующего эффекта антагониста метаботропных глутаматных рецепторов на модели паркинсонизма

Башкатова В.Г.¹, Алам М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Department of Neuropharmacology, University of Tübingen,
Germany

Evaluation of the neuroprotective and immunomodulating effect of a metabotropic glutamate receptor antagonist in a model of parkinsonism

Bashkatova V.G.¹, Alam M.²

¹ P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology,
Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Department of Neuropharmacology, University of Tübingen,
Germany

Нейродегенеративные заболевания относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний ЦНС, приводящие к инвалидизации больного и снижению качества жизни не только пациента, но и его семьи. В связи с этим изучение механизмов, а также поиск путей профилактики и лечения нейродегенеративных состояний является важной не только медицинской, но и социальной проблемой. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее заболевание, связанное с дегенерацией дофаминергических nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев. Известно, что БП сопровождается, в первую очередь, двигательными нарушениями. Кроме того, когнитивные и психические расстройства являются серьезными немоторными проявлениями БП. Несмотря на многолетние исследования, этиология БП остается до сих пор во многом неясной. Ряд данных указывает на то, что в большинстве случаев заболевание является спорадическим и имеет мультифакторную природу [1]. В последнее время показано, что развитие БП может быть связано с постоянным контактом с пестицидами, в том числе с ингибитором первого митохондриального комплекса ротеноном [2]. На основании этих данных, а также предположения о высокой избирательной чувствительности nigrostriарной системы мозга к ротенону была разработана новая экспериментальная модель БП [2]. На современном этапе значительное внимание уделяется участию глутаматергической нейротрансмиссии в механизмах дофаминергического повреждения головного мозга. В последние годы предполагается, что воздействие на метаботропные глу-

таматные (mGlu) рецепторы может считаться более перспективным способом изменения активности глутаматергической системы мозга, чем прямое воздействие на ионотропные глутаматные рецепторы [3]. Вместе с тем, физиологические и нейрохимические механизмы эффектов лигандов mGlu рецепторов на развитие паркинсонизма остаются недостаточно изученными.

Целью работы явилось изучение потенциального нейропротекторного и противовоспалительного действия селективного антагониста mGlu рецепторов 5-го подтипа МРЕР на модели паркинсонизма, вызванной длительным введением малых доз ротенона.

Материалы и методы. Работа была выполнена на крысах самцах Спрэг-Доэли массой 180–230 г из питомника Университета г. Тюбингена (Германия). Все процедуры этого исследования были проведены в соответствии с требованиями положения Комитета по уходу за животными и их использованию ФБГНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина (номер разрешения 352), а также в соответствии с Директивой Совета Европейского сообщества от 22 сентября 2010 г. (2010/63/UE). Оценка выраженности катаlepsии проводилась путем регистрации длительности удержания животным заданного вертикального положения с использованием шкалы Morelli. Тестирование катаlepsии осуществлялось в течение 1 мин. Ротенон эмульгировали в натуральном рафинированном дезодорированном масле и вводили в дозе 2,5 мг/кг, внутривенно (в/в), 1 раз в сутки в течение 28 дней [4]. Контрольная группа животных получала в те же сроки эквивалентное количество дезодорированного подсолнечного мас-

ла. Селективный антагонист mGlu5 рецепторов МРЕР [6-метил-2-(фенилэтил)пиридин гидрохлорид] растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозе 3 мг/кг, в/б, через сутки в течение 4 недель (всего 14 инъекций). Для определения маркеров воспаления животных декапитировали сразу после проведения теста каталепсии на 28-й день эксперимента, на холоде извлекали мозг и максимально быстро выделяли стриатум. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α) в стриатуме мозга крыс измеряли с использованием наборов ELISA (BioSource International Inc., США). Для статистической обработки результатов использовали алгоритм программы «Statistica-10,0». В связи с отсутствием нормальности, для попарного сравнения вариант применяли U по -критерий Манна-Уитни.

Результаты. Установлено, что многократные инъекции ротенона в дозе 2,5 мг/кг приводили к возникновению выраженной каталепсии. Длительное введение ротенона также сопровождалась увеличением содержания всех исследуемых провоспалительных цитокинов в стриатуме мозга крыс. Введение антагониста mGlu5 рецепторов МРЕР снижало выраженность каталепсии, обусловленной длительным воздействием данного пестицида. МРЕР также в значительной степени предупреждал вызванное ротенонем повышение концентрации исследуемых маркеров воспаления в мозге крыс. Таким образом, в результате данного исследования показано, что введение антагониста mGlu5 рецепторов МРЕР ограничивало выраженность каталепсии и уменьшало активацию провоспалительных факторов в мозге крыс в условиях многократного воздействия ротенона.

Наблюдаемые в наших опытах поведенческие эффекты, обусловленные длительным введением ротенона, согласуются как с нашими более ранними результатами [5], так и с данными других авторов [2]. Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе метаботропных глутаматных рецепторов 5-го подтипа в механизмы развития экспериментального паркинсонизма.

Заключение. Таким образом, суммируя полученные нами результаты и имеющиеся данные литературы можно рассматривать антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов 5-ого подтипа как перспективные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний, сопровождающиеся нейроиммунными нарушениями.

Список литературы

1. Soares N.M., Pereira G.M., Altmann V., de Almeida R.M.M., Rieder C.R.M. Cortisol levels, motor, cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2019; 126(3): 219–232. DOI: 10.1007/s00702-018-1947-4
2. Sherer T.B., Richardson J.R., Testa C.M., Seo B.B., Panov A.V., Yagi T., Matsuno-Yagi A., Miller G.W., Greenamyre J.T. Mechanism of toxicity of pesticides acting at complex I: relevance to environmental etiologies of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2007; 100(6): 1469–1479. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04333.x
3. Sebastianutto I., Cenci M.A. mGlu receptors in the treatment of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2018; 38: 81–89. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.003
4. Jayaraj R.L., Beiram R., Azimullah S., Meeran M.F.N., Ojha S.K., Adem A., Jalal F.Y. Lycopodium attenuates loss of dopaminergic neurons by suppressing oxidative stress and neuroinflammation in a rat model of parkinson's disease. *Molecules*. 2019; 24(11): 2182. DOI: 10.3390/molecules24112182
5. Bashkatova V. Metabotropic glutamate receptors and nitric oxide in dopaminergic neurotoxicity. *World J. Psychiatry*. 2021; 11(10): 830–840. DOI: 10.5498/wjp.v11.i10.830