НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

АКТИВНОСТЬ АФОБАЗОЛА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

И. Г. Капица, Е. А. Иванова, Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина[1]

Изучены противопаркинсонические свойств агониста σ_1-рецепторов афобазола в сравнении с эталонным препаратом леводопой на экспериментальных моделях паркинсонического синдрома (ПС) у грызунов, индуцированных введением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) или ротенона. Установлено наличие антипаркинсонического эффекта афобазола на моделях ПС. При этом выявлено, что защитный эффект афобазола более выражен на модели МФТП-индуцированного ПС, воспроизводящего раннюю стадию заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения агонистов σ_1-рецепторов на ранних стадиях БП для замедления прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: агонист σ_1-рецепторов афобазол; 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП); ротенон; паркинсонический синдром; олигокинезия; постуральная неустойчивость; грызуны.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, проявляющееся характерными двигательными симптомами и рядом немоторных нарушений. К настоящему времени доказано, что в основе заболевания лежит гибель дофаминергических нейронов, а молекулярными механизмами нейродегенерации являются митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и нейровоспаление [14]. В клинических и экспериментальных исследованиях БП показано, что биохимические отклонения, которые наблюдаются в митохондриях, включают нарушение энергетического обмена в виде дефицита комплекса I дыхательной цепи митохондрий, редукцию синтеза АТФ, повышение продукции свободных радикалов, мутации митохондриальной ДНК и нарушение репаративных митохондриальных путей [13].

Интенсивно ведется поиск лекарственных средств, использование которых на ранних стадиях БП позволит замедлить процессы нейродегенерации. В качестве одной из потенциальных мишеней средств патогенетической терапии БП рассматриваются сигма-1 рецепторы (σ_1-рецепторы) [5]. Сигма-1 рецепторы — белки-шапероны, которые локализованы в мембранах эндоплазматического ретикулума, способны транслоцироваться и регулировать внутриклеточные сигнальные каскады, функции митохондрий, транспорт липидов, эндогенные защитные механизмы, обеспечивающие выживание клеток, модулировать синаптическую передачу [7 – 9, 11]. Имеются данные об опосредованном через σ_1-рецепторы влиянии веществ на дофамин, серотонин и холинергическую систему [3].

Нейропротекторые свойства агонистов σ_1-рецепторов показаны на моделях болезни Альцгеймера, амиотрофического склероза, инсульта, обусловленные снижением эксайтотоксичности и апоптоза множественными механизмами, в частности регуляцией генов защиты, снижением активации микроглии, образования активных форм кислорода и азота [5].

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова разработан и внедрён в медицинскую практику агонист σ_1-рецепторов, оригинальный анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)этилтио]бензимидазола). В опытах *in vitro* установлено, что препарат обладает нейропротективным действием, механизм которого связан со снижением глутаматной токсичности и окислительного стресса [2]. Показана способность афобазола селективно ингибировать активность дипептидилпептидазы-4 [15], что вызывает повышение уровня эндогенных инкретинов в крови и мозге и приводит к потенцированию нейропротективной, нейротрофической и регенеративной активности нейронов мозга, в частности дофаминергических нейронов [6].

Модели паркинсонического синдрома (ПС) у грызунов, индуцированные введением нейротоксинов 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) и ротенона, вызывающих гибель дофаминергических нейронов мозга вследствие нарушения митохондриального дыхания, на сегодняшний день являются одними из наиболее адекватных трансляционных моделей БП [4].

Целью настоящего исследования является изучение антипаркинсонического действия афобазола на моде-

[1] ФГБНУ "НИИ фармакологии им. В. В. Закусова", Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

© 2017 Коллектив авторов

лях ПС, вызванного системным введением МФТП или ротенона, в сравнении с эффектом леводопы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на 60 самцах мышей линии C57Bl/6 массой 25 – 28 г и 48 самцах аутбредных белых крыс в возрасте 4 месяца, полученных из питомника “Столбовая” (Московская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме. Содержание животных осуществляли в соответствии с нормативным документом СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51.

Организацию и проведение работы выполняли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23 августа 2010 г. “Об утверждении правил лабораторной практики” и “Европейской конвенцией о защите позвоночных животных”, используемых для экспериментов или в иных научных целях от 18 марта 1986 г. (Страсбург).

Все тесты выполнены согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств с противопаркинсонической активностью [1].

Индуцированная МФТП модель БП. В работе использовали методику воспроизведения острого развития ПС путем 4-кратного внутрибрюшинного введения с интервалом в 2 ч нейротоксина МФТП в дозе 20 мг/кг мышам линии C57Bl/6 [12].

Животных методом рандомизации делили на 4 группы по 10 – 16 особей в каждой: 1. Пассивный контроль; 2. Активный контроль (МФТП 20 × 4 мг/кг внутрибрюшинно); 3. Леводопа 50 × 4 мг/кг внутрь + МФТП (20 × 4 мг/кг внутрибрюшинно); 4. Афобазол 10 × 4 мг/кг внутрь + МФТП (20 × 4 мг/кг внутрибрюшинно). Физиологический раствор (группа активного контроля) и препараты вводили внутрь за 10 – 15 мин до каждого введения МФТП. Эффективность препаратов оценивали по их способности ослаблять основные проявления ПС, вызываемые нейротоксином, в тестах “Открытое поле”, “Вращающийся стержень”, “Вертикальный стержень”, а также в тесте “Длина шага”, позволяющем изучить действие соединений на выраженность ригидности у животных.

Индуцированная ротеноном модель ПС. ПС моделировали ежедневным внутрибрюшинным введением в течение 7 дней крысам разведенного в миглиоле (Miglyol 812 N) ротенона в дозе 2,75 мг/кг. Используемые в эксперименте животные были разделены на группы по 12 особей в каждой: 1. Пассивный контроль (физиологический раствор); 2. Активный контроль (ротенон); 3. Афобазол 10 мг/кг + ротенон; 4. Леводопа 50 мг/кг + ротенон. Физиологический раствор (группа активного контроля) и препараты вводили внутрь за 10 мин до инъекции ротенона (7 дней) в течение всех дней его введения. Крысам группы пассивного контроля вводили физиологический раствор. Регистрировали прирост массы тела и смертность животных на протяжении опыта. Оценивали поведение крыс в тестах “Открытое поле”, “Вращающийся стержень” и выраженность постуральной неустойчивости. Постуральную неустойчивость оценивали, держа крысу вертикально головой вниз так, чтобы только одна из её передних лап (попеременно) касалась поверхности стола [10]. Регистрировали длину первого шага, совершаемого крысой, для восстановления баланса тела.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 8.0. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро — Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. При нормальном распределении данных в группах и соблюдении межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики — критерия Ньюмена — Кейлса; при распределении, отличном от нормального, и несоблюдении межгруппового равенства дисперсий использовали методы непараметрической статистики — критерий Краскела — Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. **Влияние афобазола (10 мг/кг внутрь 4-кратно) и леводопы (50 мг/кг внутрь 4-кратно) на поведение мышей C57Bl/6 в тесте “Открытое поле” через 24 ч после 4-кратного внутрибрюшинного введения (с интервалом 2 ч) МФТП в дозе 20 мг/кг (*M* ± *SEM*)**

Группа, доза, способ введения	Горизонтальная активность, ед.	Вертикальная активность, ед.	“Норки”, ед.
Пассивный контроль, физиологический раствор, внутрь	44,20 ± 5,34	7,10 ± 1,25	7,70 ± 1,70
Активный контроль, физиологический раствор × 4 внутрь + МФТП 20 мг/кг × 4 внутрибрюшинно	14,60 ± 3,99*	2,70 ± 0,78*	3,50 ± 1,34
Афобазол 10 мг/кг × 4 внутрь + МФТП 20 мг/кг внутрибрюшинно × 4	21,00 ± 9,64	3,20 ± 1,66	4,60 ± 1,96
Леводопа 50 мг/кг × 4 внутрь + МФТП 20 мг/кг внутрибрюшинно × 4	12,00 ± 4,26*	0,40 ± 0,25*	1,00 ± 0,55*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пассивного контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 24 ч после 4-кратного введения МФТП в дозе 20 мг/кг у животных во всех группах в условиях теста "Открытое поле" отмечали выраженную олигокинезию. У животных, получавших нейротоксин, показано статистически значимое снижение в 3 раза горизонтальной активности и редукция вертикальной ($p < 0,05$) и недостоверное снижение норковой активности в 2,6 и 2,2 раза, соответственно, относительно группы пассивного контроля (табл. 1).

Афобазол (10 мг/кг × 4) уменьшал выраженность олигокинезии у мышей с ПС, что выразилось в отсутствии различий с показателями группы пассивного контроля. У животных, получавших афобазол, в среднем увеличилось на 44 % количество горизонтальных перемещений, на 18,5 % — число вертикальных стоек и на 31,4 % — число заглядываний в "норки" (отверстия в полу установки), по сравнению с показателями группы "МФТП", однако отмеченные различия не были статистически значимы. Леводопа (50 мг/кг × 4) в условиях данной модели ПС не только не уменьшила олигокинезию у мышей с ПС (табл. 1), но и усугубила ее проявление.

Олигокинезия, развивающаяся на фоне введения МФТП, характеризуется не только малоподвижностью, скованностью, но и нарушением координации движений. Так, в тесте "Вращающийся стержень" выявлено статистически значимое уменьшение в 1,4 раза времени удержания животных с ПС на стержне по сравнению с данными группы пассивного контроля. У животных в группе, которой вводили афобазол в дозе 10 мг/кг 4-кратно, так же как и в группе, получавшей леводопу, время удержания на стержне сравнимо с соответствующим показателем группы пассивного контроля, и было на 44 % достоверно больше показателя группы активного контроля (табл. 2).

Оценка координации движений мышей с ПС в тесте "Вертикальный стержень" показала, что в группе, получавшей только нейротоксин, значительно увеличивалось время, необходимое животным для выполнения задачи теста. Так, для выполнения поворота в направлении спуска животные тратили в 9 раз больше времени, а продолжительность спуска была в 2,7 раза больше, чем у мышей группы "Пассивного контроля" (табл. 2). На фоне афобазола в дозе 10 × 4 мг/кг показатели "t-поворота" и "*t*-спуска" были статистически значимо в 6,9 и 2,6 раз меньше, соответственно, чем в группе активного контроля "МФТП", $p < 0,05$ (табл. 2). У животных, которым вводили леводопу, время, необходимое для выполнения задач теста "Вертикальный стержень", достоверно не отличалось от показателей группы "МФТП" (табл. 2).

Экстрапирамидную ригидность, одним из проявлений которой является уменьшение длины шага, оценивали через 24 ч после 4-кратного введения МФТП мышам C57Bl/6. У животных группы "МФТП" длина шага уменьшилась на 1,34 см, что составило 22 % от среднего значения длины шага мышей пассивного контроля (табл. 2). Введение афобазола в дозе 10 × 4 мг/кг способствовало уменьшению выраженности ригидности на 17 %, по сравнению с группой активного контроля, что выразилось в значимом увеличении длины шага на 0,87 см. Леводопа не влияла на выраженность ригидности в условиях 4-кратного введения МФТП в дозе 20 мг/кг (табл. 2).

Таким образом, афобазол на модели ПС, вызванного 4-кратным введением МФТП в дозе 20 мг/кг, уменьшал выраженность таких экстрапирамидных нарушений, как ригидность, нарушение моторной активности и координации движений. Антипаркинсоническая активность афобазола, оцениваемая на данной модели ПС, не только не уступала соответствующему действию леводопы, но даже превосходила его.

В условиях экспериментальной модели ПС, вызванного введением ротенона, у крыс наблюдали отрицательную динамику массы тела на протяжении всего эксперимента по сравнению с животными группы пас-

Таблица 2. **Влияние афобазола (10 мг/кг внутрь 4-кратно) и леводопы (50 мг/кг внутрь 4-кратно) на ригидность, моторную активность и координацию движений у мышей C57BL/6 через 24 ч после 4-кратного внутрибрюшинного введения (с интервалом 2 ч) МФТП в дозе 20 мг/кг ($M \pm SEM$)**

Группа, доза, способ введения	Оценка ригидности	Время нахождения на стержне, вращающемся с ускорением, с	Вертикальный стержень	
	Длина шага, см		Время поворота, с	Время спуска, с
Пассивный контроль, физиологический раствор внутрь	6,47 ± 0,11	154,60 ± 16,54	0,90 ± 0,07	7,70 ± 0,81
Активный контроль, физиологический раствор × 4 внутрь + МФТП	5,13 ± 0,15*	109,40 ± 14,04*	9,70 ± 1,77*	21,10 ± 3,18*
Афобазол 10 мг/кг × 4 внутрь + МФТП	6,00 ± 0,19*#	157,40 ± 18,09#	1,40 ± 0,25#&	8,00 ± 0,63#&
Леводопа 50 мг/кг × 4 внутрь + МФТП	5,21 ± 0,54*	148,30 ± 9,56	5,80 ± 1,32*	17,30 ± 4,33*

* $p < 0,05$, по сравнению с группой пассивного контроля;
\# $p < 0,05$, по сравнению с группой активного контроля "МФТП";
& $p < 0,05$, по сравнению с группой "Леводопа".

сивного контроля, наиболее выраженную на 7 сут опыта (табл. 3). Изучаемые препараты не оказывали влияния на сохранение и прирост массы тела животных, при этом только на фоне леводопы на 17 сут наблюдения динамика массы тела сменилась с отрицательной на положительную (табл. 3).

Введение ротенона вызывало гибель животных, которая на 7 день эксперимента в группе активного контроля составила 25 %, а к 10 дню — уже 50 %, что достоверно отличалось от показателя группы пассивного контроля. На фоне введения препаратов отмечали снижение частоты гибели животных с ПС, индуцированным ротеноном. Так, афобазол отдалил гибель животных, смертность в группе регистрировали только с 10 дня эксперимента, и она составила за все время наблюдения 33 %. Процент погибших животных на фоне субхронического введения леводопы на 7 день опыта не отличался от группы активного контроля, хотя к 10 сут также составил всего 33 % (табл. 3).

Введение ротенона вызывало развитие у крыс олигокинезии. Так, на 7 день опыта в тесте "Открытое поле" отмечено достоверное уменьшение в 2,9 раза горизонтальной двигательной активности и снижение в 2,3 раза поисковой активности (число заглядываний в "норки") животных относительно пассивного контроля, $p < 0,05$. Леводопа и афобазол не влияли на двигательную и исследовательскую активность крыс в условиях данной модели (табл. 4).

При регистрации выраженности постуральной неустойчивости на 7 день эксперимента установлено, что животным с ПС, вызванным ротеноном, для достижения баланса тела необходимо совершить шаг большей длины, чем животным без патологии. Длина шага, как левой, так и правой передней лапой у крыс из группы "Ротенон" была в 1,8 и 2 раза достоверно больше соответствующей длины шага животных группы пассивного контроля, $p < 0,05$ (табл. 4). Изучаемые препараты достоверно уменьшали выраженность постуральной неустойчивости. Так, длина шага правой и левой лапой животных, получавших афобазол, была соответственно на 26,7 и 24,6 % меньше, чем в группе активного контроля, $p < 0,05$. Препарат сравнения леводопа укорачивал длину шага, совершенного передними лапами, менее выраженно, длина шагов правой и левой лапой крыс, получавших леводопу, была соответственно на 14 и 13,3 % меньше относительно группы "Ротенон" $p < 0,05$ (табл. 4).

У животных с индуцированным ротеноном ПС на 16 день эксперимента зарегистрирован моторный дефицит, проявлявшийся в достоверном снижении в 2,2 раза времени удержания крыс на установке "Вращающийся стержень" (табл. 4). Афобазол вызывал недос-

Таблица 3. **Влияние афобазола (10 мг/кг внутрь 7 сут) и леводопы (50 мг/кг внутрь 7 сут) на прирост массы тела и выживаемость крыс с экспериментальным ПС, вызванным внутрибрюшинным 7-дневным введением ротенона (2,75 мг/кг) (*M* ± *SEM*)**

Группа, доза, способ введения	Прирост массы тела относительно фоновых значений (до введения ротенона), %			Гибель, % от числа животных в группе	
	3 сут	7 сут	17 сут	7 сут	10 сут
Пассивный контроль, физиологический раствор внутрь	1,7 ± 0,7	3,6 ± 0,8	4,8 ± 1,6	0	0
Активный контроль, ротенон + физиологический раствор внутрь	– 2,8 ± 0,8*	– 6,5 ± 1,7*	– 0,6 ± 1,2*	25	50*
Ротенон + афобазол 10 мг/кг внутрь	– 2,6 ± 0,4*	– 7,4 ± 1,3*	– 1,5 ± 1,0*	0	33
Ротенон + леводопа 50 мг/кг внутрь	– 1,4 ± 0,6*	– 4,7 ± 1,2*	1,4 ± 2,3	25	33

* $p < 0,05$ в сравнении с группой "Пассивный контроль".

Таблица 4. **Влияние афобазола (10 мг/кг внутрь 7 сут) и леводопы (50 мг/кг внутрь 7 сут) на ориентировочно-исследовательское поведение, моторный дефицит и выраженность постуральной неустойчивости у животных с экспериментальным ПС, вызванным внутрибрюшинным 7-дневным введением ротенона в дозе 2,75 г/кг (*M + SEM*)**

Группа, доза, способ введения	Тест "Открытое поле", ед.		Время удержания в тесте "Вращающийся стержень", с	Длина шага в тесте оценки постуральной неустойчивости, см	
	горизонтальная активность	"норки"		левой лапой	правой лапой
Пассивный контроль, физиологический раствор, внутрь	14,6 ± 1,4*	10,3 ± 1,1*	50,9 ± 5,1*	3,3 ± 0,2*	2,9 ± 0,2*
Активный контроль, ротенон + физиологический раствор, внутрь	5,1 ± 1,1	4,4 ± 1,0	22,8 ± 2,1	6,0 ± 0,2	5,7 ± 0,2
Ротенон + афобазол 10 мг/кг внутрь	4,08 ± 0,8	3,58 ± 0,6	30,9 ± 7,6&	4,4 ± 0,2*	4,3 ± 0,3*
Ротенон + леводопа 50 мг/кг внутрь	6,7 ± 1,2	5,6 ± 1,3	51,6 ± 5,9*	5,2 ± 0,1*	4,9 ± 0,2*

* $p < 0,05$, в сравнении с группой "Активный контроль";
& $p < 0,05$, по сравнению с группой "Леводопа".

товерное увеличение локомоторной активности крыс на 35,5 %, $p = 0,28$. Влияние препарата сравнения на регистрируемый параметр было более выражено, леводопа достоверно в 2,7 раза увеличивала продолжительность нахождения животных с ПС на установке в сравнении с группой "Ротенон", $p = 0,002$ (табл. 4).

На модели ПС, индуцированного системным введением ротенона, установлено корректирующее влияние афобазола, проявившееся в достоверном снижении выраженности постуральной неустойчивости и в предотвращении гибели животных в первые дни эксперимента, а затем в уменьшении доли погибших крыс, по сравнению с группой активного контроля. Олигокинезия, вызванная системным введением ротенона и оцениваемая в тестах "Открытое поле" и "Вращающийся стержень", на фоне введения афобазола не изменилась. Различий между эффективностью препарата сравнения леводопы и афобазолом на данной модели ПС не обнаружено, за исключением поведения животных в тесте "Вращающийся стержень". Очевидно, эффект препаратов связан с тем, что введение токсина ротенона моделирует тяжелый ПС, характерный для развернутой стадии БП.

Исследование активности агониста сигма-1 рецептора афобазола на моделях ПС показало наличие антипаркинсонического эффекта у препарата. При этом выявлено, что защитный эффект афобазола более выражен на модели МФТП-индуцированного ПС, воспроизводящего раннюю стадию заболевания.

Таким образом, фармакологическая стимуляция сигма-1 рецепторов может являться одним из подходов замедления прогрессирования БП на ранних стадиях заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол (10 мг/кг внутрь 4-кратно) у мышей-самцов C57Bl/6 с МФТП-индуцированным ПС не уступает активности леводопы в снижении выраженности экстрапирамидных нарушений, уменьшает ригидность на 17 % ($p = 0,004$), улучшает моторную активность и координацию движений животных.

2. Афобазол (10 мг/кг внутрь 7 сут) у крыс с ротенон-индуцированным ПС снижает выраженность постуральной нестабильности животных в среднем на 25,65 % и уменьшает их гибель на 17 – 25 % ($p < 0,05$).

3. Эффективность афобазола на модели ПС, индуцированного введением ротенона у крыс, уступает действию леводопы только по влиянию на моторную активность в тесте "Вращающийся стержень" ($p < 0,05$) и не отличается по остальным показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, Е. А. Вальдман, Л. Н. Неробкова, И. Г. Капица, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 219 – 234.
2. Т. А. Зенина, И. В. Гавриш, Д. С. Мелкумян, Т. С. Середенина, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **40**(8), 161 – 163 (2005).
3. J. E. Bermack, G. Debonnel, *J. Pharmacol. Sci.*, **97**(3), 317 – 336 (2005).
4. S. Duty, P. Jenner, *Br. J. Pharmacol.*, № 164, 1357 – 1391 (2011).
5. V. Francardo, F. Bez, T. Wieloch, et al., *Brain*, **137**(7), 1998 – 2014 (2014).
6. N. H. Greig, D. Tweedie, L. Rachmany, et al., *Alzheimers Dement.*, **10**(1), 62 – 75 (2014).
7. T. Hayashi, T. P. Su, *Cell*, № 131, 596 – 610 (2007).
8. T. Hayashi, S. M. Stahl, *Drugs Future*, **34**(29), 137 – 146 (2009).
9. M. Ishikawa, K. Hashimoto, J. Receptor, *Ligand Channel Res.*, № 3, 25 – 36 (2010).
10. Z. Z. Khaing, S. A. Geissler, T. Schallert, C. E. Schmidt, *J. Vis. Exp.*, № 79, e50955, 1 – 6 (2013). http: // www.jove.com / video / 50955.
11. T. Maurice, T. P. Su, *Pharmacol. Ther.*, № 124, 195 – 206 (2009).
12. P. K. Sonsalla, R. E. Heikkila, *Eur. J. Pharmacol.*, **129**(3), 339 – 345 (1986).
13. S. R. Subramaniam, M-F. Chesselet, *Prog. Neurobiol.*, № 106 – 107, 17 – 32 (2013).
14. M. G. Tansey, M. S. Goldberg, *Neurobiol. Dis.*, **37**(3), 510 – 518 (2010).
15. N. N. Zolotov, G. A. Nazarova, K. N. Koliasnikova, *4th International Interdisciplinary Conference on "Modern problems in systemic regulation of physiological functions"*, Moscow (2015), pp. 269 – 271.

Поступила 09.03.17

ACTIVITY OF AFOBAZOLE IN EXPERIMENTAL MODELS OF PARKINSON'S DISEASE

I. G. Kapitsa, E. A. Ivanova, E. A. Val'dman, and T. A. Voronina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Antiparkinsonian properties of the σ_1 receptor agonist afobazole were evaluated in comparison to levodopa as the reference drug on experimental models of Parkinson's disease (PD) induced in rodents by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP) or rotenone. Afobazole exhibited an antiparkinsonian effect on these models. Results of investigation show that the protective effect of afobazole is more pronounced on the model of MPTP-induced PD, which simulates an early stage of the disease. The obtained data demonstrate that s1-receptor agonists could be used at the early stages of PD for retarding progression of the disease.

Keywords: sigma-1 receptor agonist; afobazole; 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP); rotenone; parkinsonian syndrome; oligokinesia; postural instability; rodents.