

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
И ШКОЛЫ

МОДУЛЯТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО КАЛЬЦИЕВОГО СИГНАЛИНГА –
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2020 г. Е. А. Попугаева^{1,*}, Д. П. Чернюк¹, Н. И. Зернов¹, И. Б. Безпрозванный¹

¹ Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: lena.popugaeva@gmail.com

DOI: 10.31857/S0044452920072279

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма прогрессирующей деменции у людей пожилого возраста, в странах Евросоюза наблюдается у каждого 20-го европейца старше 65 лет. Объем финансирования лечения БА только в Европе составляет свыше 100 млрд. Евро.

Для лечения БА используются препараты, которые лишь временно снижают выраженность симптомов заболевания. Среди них – блокаторы ацетилхолинэстеразы – донепезил, галантамин и ривастигмин (Jelic et al., 2006, Raschetti et al., 2007), блокатор N-метил-D-аспартат глутаматных рецепторов (NMDA) мемантин (Chen et al., 2006). Однако существенно замедлить развитие заболевания эти препараты не способны. Поэтому совершенствование фармакотерапии БА является одним из приоритетов мировой фармакологии.

В настоящей работе эксперименты, выполненные с использованием генетических и фармакологических моделей болезни Альцгеймера, позволили выделить в качестве перспективного для фармакологической регуляции основного патогенетического звена заболевания – нарушения формирования устойчивых синаптических контактов. Установлено физиологическое значение нейронального депо-управляемого входа кальция (нДУВК) для поддержания стабильных грибовидных дендритных шипиков в нейронах гиппокампа. Показано, что в

условиях амилоидной токсичности нарушается регуляция кальциевого сигналинга, происходит потеря синаптических контактов, а положительная модуляция депо-управляемых каналов обеспечивает защиту нейронов гиппокампа.

Исходя из данных о регуляции депо-управляемого входа кальция каналом плазматической мембраны – каноническим каналом 6-го типа с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPC6), проведен поиск химических соединений, модулирующих TRPC6-нДУВК сигнальный путь. Установлено, что соединение 51164 способно активировать TRPC6 каналы и проявляет при избытке кальция в ЭПР нейропротекторные свойства *in vitro*.

Соединение EVP4593 в опытах *in vitro* блокирует каналы TRPC6 и проявляет нейропротекторные свойства при истощении запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме, происходящем при экспрессии мутантного белка PSEN1-ΔE9.

Таким образом, охарактеризованы модуляторы TRPC6-нДУВК кальциевого каскада, агонисты и антагонисты, на основе которых возможна разработка лекарственных средств, направленных на фенотипы болезни Альцгеймера с кальциевой дисрегуляцией, ведущей как к истощению, так и избыточному накоплению кальция в ЭПР.

Финансирование работы: РФФ 20-75-10026.