

Разработка мультифункциональных средств терапии болезни Альцгеймера

Бургарт Янина Валерьевна, д.х.н.

(Институт органического синтеза УрО РАН)

Деменцию часто называют эпидемией 21 века, поскольку в настоящее время в мире насчитывается 52 миллиона человек, страдающих этим заболеванием, и каждый год диагностируется почти 8 миллионов новых случаев. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году число людей, страдающих деменцией, приблизится к 150 миллионам. Самой распространенной формой деменции является болезнь Альцгеймера (БА), которая характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций, что приводит к полной деградации умственной и интеллектуальной деятельности. БА накладывает большое социально-экономическое бремя на общество и государство, поэтому представляет серьезную медико-социальную проблему. Разработка агентов для борьбы с этим заболеванием является одним из приоритетных направлений научных исследований во всем мире, но несмотря на огромные усилия и финансовые затраты, направленные на поиск эффективных средств терапии БА, на фармацевтическом рынке до сих пор отсутствуют препараты, способные излечить это заболевание.

Первоначально была предложена терапия БА на основе холинергической гипотезы, нацеленная на ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ) как основного фермента, гидролизующего нейромедиатор ацетилхолин. Терапевтический эффект ингибиторов АХЭ обусловлен усилением действия ацетилхолина в холинергических синапсах при передаче нервного импульса. Бутирилхолинэстераза (БХЭ) также принимает участие в гидролизе ацетилхолина, улучшая холинергическую нейротрансмиссию и, как следствие, когнитивные функции. При этом на поздних стадиях БА повышается роль БХЭ как терапевтической мишени для снижения холинергического дефицита. В современной терапии БА применяют ингибиторы холинэстераз: *донепезил, галантамин, ривастигмин*.

Несмотря на то, что ингибиторы холинэстераз частично компенсируют симптоматику заболевания, они не способны остановить развитие нейродегенеративного процесса. Это связано с тем, что БА имеет мультифакторную природу. К основным факторам, характеризующим ее патогенез, относят нарушение работы нейромедиаторных систем, накопление фибриллярных белков (бета-амиоида (А β) и гиперфосфорилированного тау-белка), окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, потерю синапсов и гибель нервных клеток, особенно холинергических нейронов, а также дисбаланс гомеостаза биометаллов в головном мозге и др.

Исходя из этого, перспективной стратегией создания эффективных средств терапии БА является разработка мультитаргетных агентов, способных оказывать комплексное синергичное воздействие на несколько мишеней, ответственных за патогенез заболевания.

Новизна подхода к мультитаргетным анти-БА агентам, разрабатываемого нашей исследовательской группой совместно с коллегами из ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, заключается в создании оригинальных гибридных соединений на основе отечественного антихолинэстеразного препарата *ипидакрин* в сравнении с конъюгатами *такрина*. *Такрин* – мощный ингибитор холинэстераз, первый лекарственный препарат, разрешенный к применению в клинической практике для лечения БА, но выведенный из обращения из-за гепатотоксичности. *Ипидакрин* (*амиридин, нейромидин, аксамон*) широко используется в России и странах Восточной Европы для лечения БА и ряда других неврологических расстройств. Он имеет значительно меньше холинергических побочных эффектов, не гепатотоксичен и имеет более широкое терапевтическое окно.

В качестве второго фармакофора для конъюгирования нами использован широкий круг открытоцепных, карбо- и гетероциклических соединений, способных придать

конъюгатам нейропротекторные и болезнь-модифицирующие свойства. В результате спектр фармакологической активности исходных антихолинэстеразных агентов расширен за счет проявления ими антиагрегантных, антиоксидантных, хелатирующих и других полезных свойств. Впервые в конъюгирование с антихолинэстеразным фармакофором нами введены тиоурацилы, пиридоксаль, салициловые производные и оксоенамины.

Для комплексной оценки биологических свойств синтезированных конъюгатов как потенциальных мультифункциональных анти-БА агентов проведен ряд биологических исследований, который включает изучение ингибирующей активности в отношении холинергических мишеней АХЭ и БХЭ, оценку способности блокировать самоагрегацию и АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида, исследование механизма этих активностей с использованием ферментативной кинетики и молекулярного докинга, определение антиоксидантного, хелатирующего и токсического действия.

Установлено, что объединение *ипидакрин* с гетероциклическими фармакофорами через амидный спейсер приводит к значительному снижению анти-АХЭ активности, что позволило разработать селективные ингибиторы БХЭ с микромолярной активностью. Наиболее перспективным классом явились конъюгаты с тиоурацилами. Помимо этого, введение тиоурацильного фрагмента через амидный спейсер в производные *такрина* приводит к снижению гепатоксичности, а в производные *ипидакрин* не вызывает гепатотоксичности.

Предложены методы синтеза конъюгатов *такрина* с оксоенамино- и салициловыми фрагментами с аминоклиленовым спейсером. Показано, что конъюгирование *такрина* с этими фрагментами приводит к повышению антихолинэстеразной активности, возрастающей с удлинением спейсера, появляется антиагрегационная активность по отношению к β -амилоиду, антирадикальное действие и хелатирующие свойства, а также происходит снижение гепатотоксичности.

Впервые найдены условия для введения аминополиметиленового спейсера в молекулу *ипидакрин*, что позволило синтезировать ряд его конъюгатов с производными салициловой кислоты, пиридоксаля и пиразола. Показано, что объединение *ипидакрин* через аминоклиленовый линкер с перечисленными фармакофорами приводит к повышению антихолинэстеразной активности, возрастающей с удлинением спейсера, усилению способности ингибировать агрегацию β -амилоида и появлению антирадикальной активности. Соединение-лидер с оптимальным сочетанием биологических свойств – конъюгат *ипидакрин*, объединенный с салициламинем через октаметиленовый спейсер, для которого показана антихолинэстеразная активность, на порядок превышающая действие *ипидакрин*, в сочетании со способностью блокировать самоагрегацию и АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида более эффективно, чем стандарты – *мирицетин* и *пропидий*, и эффективно связывать радикалы в АВТS-тесте. В качестве мультифункционального селективного ингибитора БХЭ представляет интерес конъюгат *ипидакрин* с салициламидом, связанные гексаметиленовым спейсером.

Исследования поддержаны РНФ (междисциплинарный проект № 24-63-00016), они являлись частью крупного научного проекта в рамках соглашения № 075-15-2020-777 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. По результатам исследований опубликовано 9 статей, 5 из которых в журналах уровня Q1.

В целом проводимые исследования имеют большое социально-экономическое значение, так как найденные фармакологические агенты являются основой для разработки новых отечественных эффективных и безопасных лекарственных препаратов для терапии БА и широкого круга нейродегенеративных расстройств.