

©Коллектив авторов

НОВЫЕ АГОНИСТЫ МЕЛАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

Н.Б. Чеснокова¹, О.В. Безнос^{1}, Н.А. Лозинская², М.С. Волкова²,
Е.В. Зарянова², Н.С. Зефирова², А.В. Григорьев¹*

¹Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; эл. почта: olval2011@mail.ru

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,
119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр.3

Гормон мелатонин обладает способностью снижать внутриглазное давление, а также антиоксидантными и нейропротекторными свойствами, благодаря чему он может быть использован для лечения глаукомы. Аналоги мелатонина, обладающие сродством к мелатониновым рецепторам, являются перспективными кандидатами на роль антиглаукомных препаратов. Химическая модификация молекулы мелатонина направлена на повышение эффективности, биодоступности и избирательности его аналогов. Нами получен ряд новых лигандов мелатониновых рецепторов МТ3 подтипа на основе 2-оксиндола, способных снижать внутриглазное давление у нормотензивных кроликов и обладающих высокой антиоксидантной активностью по отношению к гидроксильному радикалу и супероксид-анион радикалу. Полученные лиганды многократно превосходят мелатонин по антиоксидантной активности, что делает возможным применение их для создания препаратов для борьбы с окислительным стрессом. Максимальный достигнутый гипотензивный эффект был сравним с эффектом мелатонина. Кроме того, аналоги обладали пролонгированным действием в сравнении с мелатонином. Сочетание этих свойств позволяет сделать заключение о перспективности использования полученных вещества в качестве потенциальных лекарственных средств в комплексной терапии глаукомы.

Ключевые слова: мелатонин, аналоги мелатонина, мелатониновые рецепторы, внутриглазное давление, антиоксидантная активность, глаукома

DOI 10.18097/PBMC20176301075

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время глаукому определяют как оптическую нейропатию, сопровождающуюся нарастающей гибелью ганглиозных клеток сетчатки [1]. Повышение внутриглазного давления (ВГД) считается основным фактором риска развития глаукомы, но сокращение поля зрения может продолжаться и при условии поддержания нормального ВГД. Механизмы развития глаукомной оптической нейропатии включают повышение ВГД, окислительный стресс, нитроксидный стресс, повышение уровня глутамата и др. [2], поэтому можно ожидать, что комплексная терапия, направленная на коррекцию не только ВГД, но и метаболических нарушений, окажется более эффективной, чем исключительно гипотензивная. В литературе есть данные, свидетельствующие об эффективности комплексной терапии глаукомы, включающей помимо гипотензивных препаратов нейропротекторы, витамины и антиоксиданты [3].

Гормон эпифиза мелатонин обладает широким спектром свойств, которые могут оказаться полезными в терапии глаукомы. Он известен, прежде всего, как регулятор циркадных ритмов, но многолетнее изучение этого гормона показало, что он также является мощным антиоксидантом, способен снижать ВГД и обладает выраженными противовоспалительными и нейропротекторными свойствами [4, 5]. Всё это делает мелатонин

перспективным объектом исследования с целью поиска новых препаратов для лечения глаукомы. При этом особый интерес представляют препараты для местного применения (глазные капли), поскольку такой способ введения благодаря высокой биодоступности мелатонина может обеспечить быстрое достижение эффективной концентрации в тканях глаза при минимуме системного воздействия.

Участие мелатонина в регуляции ВГД в настоящее время не ставится под сомнение. Известно, что клетки непигментного эпителия цилиарного тела секретируют мелатонин в водянистую влагу, причём в ходе суточного ритма колебания содержания мелатонина в водянистой влаге и плазме крови совпадают, и пик его концентрации у человека приходится на ночное время [6]. В то же время, у ночных животных ВГД низкое днем и высокое ночью, а у людей, как и у животных, активных в дневное время, наоборот, ВГД повышается днём [5, 7]. При повышенном ВГД отмечается пониженный как дневной, так и ночной пиковый уровень мелатонина в сетчатке [2].

Последующие исследования с использованием агонистов и антагонистов мелатонина подтвердили его прямое регулирующее влияние на ВГД. Так, местное применение мелатонина и его агониста 5-MCA-NAT (5-метоксикарбониламино-N-ацетилтриптами́н) вызывало дозозависимое снижение ВГД у человека, кроликов и крыс, блокируемое его антагонистом лизиндолом [8].

* - адресат для переписки

Специфические функции мелатонина опосредуются мембранно-ассоциированными рецепторами MT1 и MT2 [9]; у некоторых видов млекопитающих, в том числе человека, третьим идентифицированным рецептором (MT3) оказался фермент хинонредуктаза 2 [10]. Вероятно, гипотензивный эффект мелатонина опосредуют рецепторы всех трёх типов. Детали механизма регуляции ВГД ещё не до конца изучены. Исходя из точек приложения эффектов мелатонина в глазу, путей может быть несколько.

Уровень ВГД определяется балансом между продукцией и оттоком водянистой влаги. На скорость оттока её, по крайней мере, у здоровых людей, принятый перорально мелатонин не влияет [11]. Однако с учётом суточных изменений ВГД и интенсивности секреции водянистой влаги было высказано предположение, что мелатонин регулирует ВГД путём воздействия на секрецию. Мелатонин и его аналог 5-MCA-NAT дозозависимо снижают выход ионов Cl^- из клеток непигментного эпителия цилиарного тела у кроликов. Уменьшение секреции Cl^- снижает выход воды из клеток, а значит и продукцию водянистой влаги, чем может объясняться его гипотензивное действие [12].

Мелатонин может влиять на секрецию водянистой влаги, тормозя экспрессию генов карбоангидраз [13]. Эти ферменты непосредственно регулируют секрецию водянистой влаги, поэтому их ингибиторы используются в лечении глаукомы [3].

Возможен и ещё один путь, реализуемый через регуляцию синтеза NO. Работа, проведённая Dortch-Carnes и соавторами на культуре клеток непигментного цилиарного эпителия, убедительно обосновывает вероятную последовательность событий, опосредующих гипотензивное действие агонистов рецепторов к мелатонину. По мнению авторов, активация MT2 рецепторов клеток непигментного эпителия цилиарного тела приводит к уменьшению выделения ими NO, а снижение уровня NO вызывает падение уровня cGMP в клетках цилиарного эпителия и цилиарной мышцы. Всё это вызывает снижение ВГД как за счёт уменьшения секреции водянистой влаги, так и за счёт увеличения её оттока в результате сокращения цилиарной мышцы [14].

Помимо гипотензивного действия мелатонин обладает ещё рядом важных свойств, которые могут сделать его перспективным препаратом для лечения глаукомы. Основной угрозой для зрения пациента при этом заболевании является гибель ганглиозных клеток сетчатки, а мелатонин известен как мощный нейропротектор, способный повышать жизнеспособность нервных клеток в условиях гипоксии за счёт ряда механизмов. Он противостоит окислительному стрессу, поскольку сам является мощным антиоксидантом, а также усиливает синтез антиоксидантных ферментов СОД и каталазы [4], подавляет экспрессию индуцибельных NO-синтаз 1 и 2 и тем самым снижает образование азотистых радикалов и пероксинитрита [14]. Существует предположение, что мелатонин участвует в регуляции экспрессии нейротрофических факторов. Один из

таких факторов – нейротрофический фактор мозга (BDNF) способствует повышению выживаемости ганглиозных клеток после повреждения зрительного нерва и сохранению структурных взаимосвязей между нейронами. В опытах *in vitro* было показано, что мелатонин вызывает увеличение продукции BDNF стволовыми клетками нервной ткани [15].

Попытки использовать мелатонин и его производные для снижения ВГД у больных глаукомой уже предпринимались. Так пероральный приём агомелатина – агониста мелатонина, применяемого в лечении депрессий, вызывал снижение ВГД у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, у которых предшествующее лечение разнообразными гипотензивными препаратами уже не давало эффекта [16].

Пока в арсенале врачей имеются только таблетированные препараты мелатонина. Мы же поставили перед собой цель исследовать возможность применения мелатонина и его производных в виде глазных капель. Химическая модификация молекулы мелатонина может увеличить его биодоступность, эффективность и устойчивость при хранении. Кроме того, различные эффекты мелатонина опосредуются разными типами рецепторов, следовательно, создание селективных агонистов того или иного типа рецепторов позволит получить лекарственный препарат с узконаправленным действием. Уже хорошо известны селективный агонист рецептора MT3 5-MCA-NAT и селективный агонист рецептора MT2 N-бутаноил-2-(2-метокси-6Н-изоиндол-2,1- α -индол-11-ил)этанамин (ПК7), проявляющие выраженную гипотензивную активность [7]. Одним из самых высокоаффинных лигандов по отношению к MT1 и MT2 подтипам мелатониновых рецепторов является агомелатонин (N-[2-(7-метоксинафтан-1-ил)этил]ацетамид), который проходит клинические испытания как перспективный антидепрессант, в то же время способный снижать ВГД не более чем на 20% [17].

Ранее нами была разработана методика синтеза новых производных мелатонина из простых и доступных реагентов [18, 19] и показано, что полученные соединения могут являться эффективными лигандами мелатониновых рецепторов MT3-подтипа [20].

Целью данного исследования был поиск новых лигандов мелатониновых рецепторов, изучение их антиоксидантной активности и влияния на внутриглазное давление.

МЕТОДИКА

Производные мелатонина были синтезированы на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Аффинность полученных веществ к MT3 рецептору (хинонредуктазе 2) оценивали путём определения IC_{50} (концентрации, вызывающей 50% ингибирование активности хинонредуктазы) спектрофотометрическим

методом с использованием 200 мкМ 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразол бромид и 20 мкМ N-метилдигидроникотинамида в качестве субстрата и ко-субстрата соответственно [20]. Процент ингибирования измеряли относительно контроля в отсутствие ингибитора.

Исследования аффинности к MT1 и MT2 подтипам мелатониновых рецепторов проводились в сотрудничестве с фирмой “MDS Pharma Services” (Великобритания). Был выбран метод конкурентного ингибирования с использованием 2-[¹²⁵I]-йод-мелатонина в качестве радиолиганда на CHO-K1 клетках, содержащих рекомбинантные MT1 и MT2 мелатониновые рецепторы человека [21]. Исследования проводили в диапазоне концентраций производных мелатонина от 0,05 нМ до 1 мкМ.

Способность мелатонина и его синтезированных аналогов снижать ВГД оценивали на нормотензивных кроликах породы Шиншилла, самцах, массой около 2 кг. Для всех исследованных веществ использовали концентрацию 0,1% (масса/объём), что для мелатонина составляет 4,3 мкМ. Все вещества растворяли в 0,05 М фосфатном буферном растворе pH 7,4, содержащем 1% ДМСО (объём). Навеску растворяли в ДМСО и затем разводили до требуемой концентрации буферным раствором.

Растворы закапывали с помощью автоматического дозатора по 50 мкл в оба глаза. ВГД измеряли до закапывания и далее в течение 6 ч с интервалом в 1 ч с помощью автоматического тонометра для ветеринарии Tonovet (“Icare”, Финляндия). Оценку гипотензивного действия каждого вещества проводили в группе из 3-х животных (6 глаз). Для введения поправки на нормальные суточные колебания ВГД одновременно проводили измерение ВГД у 3 интактных животных (6 глаз). В следующий опыт животных брали после перерыва не менее чем в 7 дней. Поскольку скорость снижения ВГД у разных животных отличается, в ходе исследования мы учитывали не только среднее по группе снижение в конкретной временной точке, но и максимальное снижение ВГД в каждом глазу.

Мы также оценили зависимость антиокислительной активности (АОА) мелатонина и его производных по отношению к гидроксильному радикалу и супероксид-аниону от их концентрации в растворе. Оценку проводили по изменению параметров кинетики хемилюминесценции в модельной системе гемоглобин-H₂O₂-люминол [22]. Хемилюминесценцию регистрировали с помощью хемилюминометра “Биотокс-7” (НПО “Энергия”, Россия). Для построения калибровочной кривой использовали тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота; “Sigma-Aldrich”, Германия), результаты выражали в эквивалентных концентрациях тролокса (мкМ). Зависимости АОА от концентрации в области малых концентраций веществ могли быть аппроксимированы прямой линией. Для удобства сравнения активности веществ мы фиксировали значения тангенса угла наклона линейных участков кривых к оси абсцисс.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение аффинности производных мелатонина к мелатониновым рецепторам

В ходе определения аффинности производных мелатонина к рецепторам подтипов MT2 и MT3 обнаружено, что производные 2-оксиндола способны достаточно эффективно связываться с обоими подтипами рецепторов. Нами выдвинуто предположение, что наличие оксо-группы в положении 2 индольного цикла обеспечивает дополнительное связывание с рецептором. Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что замена метокси-группы в аналогах мелатонина на ацетамидную не приводит к потере аффинности к MT3 подтипу мелатониновых рецепторов. Оказалось также, что и наличие ацетамидоэтильной боковой цепи в положении 3 индольного цикла не является обязательным для эффективного связывания с мелатониновым рецептором MT3 подтипа. Таким образом, мы показали возможность синтеза новых аналогов мелатонина с упрощённой структурой, сохраняющих в то же время хорошую аффинность к мелатониновым рецепторам MT2 и MT3 подтипов.

Определение гипотензивной активности

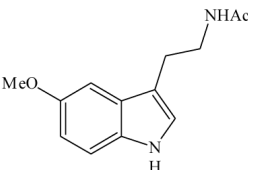
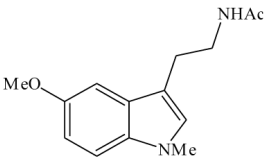
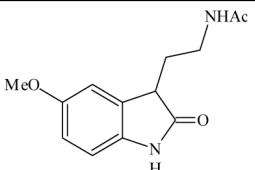
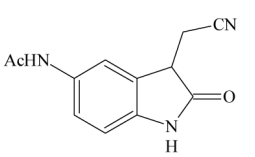
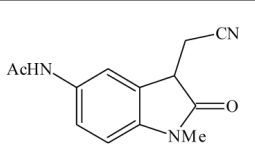
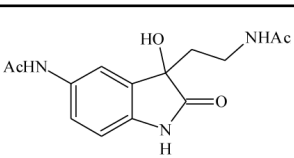
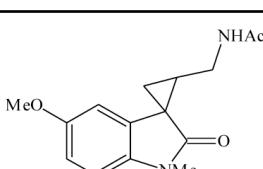
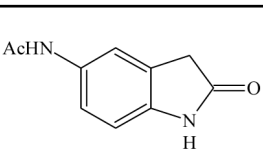
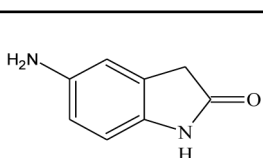
Закапывание 50 мкл 0,1% раствора мелатонина (содержание мелатонина 0,2 мкМ) вызывало снижение ВГД, достигавшее через 3-4 ч максимума, составившего 3,3±0,6 мм рт. ст. Затем ВГД постепенно повышалось, но спустя 6 ч после закапывания всё ещё оставалось на 2,3±0,5 мм рт.ст. ниже нормы. Для сравнения, 0,5% раствор тимолола – распространённого препарата для лечения глаукомы – вызывал снижение ВГД на 2,2±0,3 мм рт. ст., а через 6 ч оно составляло 1,0±0,2 мм рт.ст. Таким образом, у нормотензивных кроликов мелатонин оказался более эффективен, чем тимолол.

У большинства исследованных нами производных мелатонина была обнаружена гипотензивная активность. Судя по средним и максимальным значениям снижения ВГД, производные не превосходили мелатонин по эффективности, однако гипотензивный эффект у ряда производных оказался более продолжительным, чем у мелатонина, о чём можно судить по значению снижения ВГД спустя 6 ч после инстилляции (таблица, соединения 1-3). Максимальное снижение ВГД наблюдалось через 3-4 ч после закапывания. Особо следует отметить соединение 2, у которого максимальное снижение ВГД было таким же, как у мелатонина, но через 6 ч ВГД оставалось ниже нормы на 2,9±0,5 мм рт. ст., то есть имела место значительная пролонгация гипотензивного эффекта.

Предварительный анализ полученных результатов показывает, что введение метильной группы в положение 1 уменьшает влияние на офтальмотонус, причём у N-метил аналогов мелатонина гипотензивный эффект снижается (таблица, соединение 6), а у производных ацетонитрилов это приводит к полной

АНАЛОГИ МЕЛАТОНИНА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ГЛАУКОМЕ

Таблица. Некоторые свойства производных 2-оксиндола – лигандов мелатониновых рецепторов

Лиганд	Формула	Макс. снижение ВГД, мм рт.ст.	Снижение ВГД через 5 ч после закапывания, мм рт.ст.	IC ₅₀ (MT1), мкМ	IC ₅₀ (MT2), мкМ	IC ₅₀ (MT3), мкМ	AOA- OH ⁻ (tg α)	AOA-O ^{•-} (tg α)
Мелатонин		3,5	0,63	0,00053		6,6	7,3	5328
1		1,5	0,87			5,7	857	7600
2		3,29	2,85	>1	0,268		38,9	161,7
3		2,93	1,74			14,1	0	6270
4		0	0			7	3153	1280
5		0	0			0,2		
6		1,94	0,62			5,1	960	1800
7		0	0			0	8121,8	10054
8		1,67	0,66			0	92624	49144

Примечание: пустые клетки означают, что измерение не проводилось.

его утрате (таблица, соединение 4). В то же время на аффинность лигандов к хинонредуктазе 2 введение заместителя в положение 1 не влияет.

Кроме того, было показано, что наличие незащищённой гидроксильной группы в положении 3 отрицательно сказывается на способности соединения снижать ВГД.

Нами впервые показано, что наличие ацетамидоэтильной цепи в положении 3 индольного ядра не является необходимым как для связывания с МТЗ, так и для обеспечения снижения ВГД, и упрощённые ацетамидные производные могут проявлять сравнимый эффект (таблица, соединение 3).

Определение антиокислительной активности

Антиокислительная активность по отношению к гидроксильному радикалу большинства исследованных производных оказалась в 100 и более раз выше, чем у мелатонина. Антиокислительная активность по отношению к супероксид-аниону отличалась от таковой мелатонина не столь разительно, но более половины производных по этому показателю также существенно превосходили мелатонин.

Полученные нами производные 2-оксииндола, содержащие ацетамидную или amino-группу в положении 5 вместо метокси-группы, по АОА превосходят мелатонин, хотя АОА по отношению к супероксид-аниону у 2-оксомелатонина оказалась ниже, чем у мелатонина (таблица, соединение 2).

Из данных, приведенных в таблице, видно, что наибольшая АОА была отмечена в случае 3-незамещённых производных. Так, наличие свободной aminoгруппы в положении 5 (таблица, соединение 8) значительно повышало АОА соединения. Высокая АОА наблюдалась и у производных с защищённой aminoгруппой (таблица, соединение 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты показали, что у большинства исследованных производных мелатонина обнаруживается высокая АОА в отношении двух свободных радикалов, которые являются ключевыми в развитии окислительного стресса при воспалении и ряде других патологических процессов [4]. Ранее нами уже была показана эффективность самого мелатонина при лечении экспериментального увеита [23]. То, что большинство производных превосходит мелатонин по АОА, делает их перспективными кандидатами на применение при лечении заболеваний глаз, сопровождающихся окислительным стрессом.

Прямой зависимости между АОА производных и их способностью снижать ВГД выявлено не было. Из литературных данных также следует, что эти два свойства реализуются через различные механизмы [4, 5]. У некоторых производных (таблица, соединения 7, 8), низкая гипотензивная активность или даже полное её отсутствие сочетается с очень высокой АОА. Небольшая гипотензивная активность при наличии высокой АОА не является препятствием

для дальнейшего исследования таких веществ в качестве кандидатов на препараты для лечения глаукомы. Они могут использоваться не в виде монопрепаратов, а в качестве компонентов комплексной терапии.

На основании полученных данных трудно сделать уверенный вывод об обязательном наличии аффинности к тому или иному подтипу рецепторов для проявления гипотензивного действия. Большинство исследованных производных проявляет сродство к МТЗ, однако зависимости между аффинностью и гипотензивной активностью нами не обнаружено. Следует отметить, что относительно участия рецептора МТЗ в регуляции ВГД до сих пор нет единого мнения. В 2001 г. Pintor и соавторы опубликовали работу, в которой описали гипотензивное действие селективного агониста МТЗ 5-MCA-NAT и высказали предположение о возможных путях его реализации (активация фосфолипазы C и изменение ионного транспорта в клетках трабекулярной сети) [8]. Однако в более поздних исследованиях участие МТЗ в регуляции ВГД отрицалось, и утверждалось, что основную роль в регуляции ВГД играют рецепторы МТ1 и МТ2 [24], к которым у 5-MCA-NAT есть частичное сродство [25]. Таким образом, однозначного ответа на вопрос о роли различных подтипов мелатониновых рецепторов в регуляции ВГД пока нет, и мы не можем точно определить механизм гипотензивного действия исследованных производных мелатонина.

Создание новых лекарственных препаратов для лечения глаукомы требует учёта многих факторов, таких как эффективность, специфичность, биодоступность, безопасность, удобство хранения и применения и др. Данное исследование направлено на отбор веществ только по их эффективности. Оно позволило установить связь между химической структурой производных мелатонина и их эффективностью и обозначить принципиальные направления поиска. Изучение безопасности и устойчивости синтезированных производных должно стать темой дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

Нами впервые показано, что производные 2-оксииндола являются эффективными лигандами мелатониновых рецепторов МТЗ подтипа.

Большинство производных мелатонина, имеющих аффинность к хинонредуктазе 2, оказались способными снижать ВГД, хотя прямой связи между аффинностью и влиянием на офтальмотонус не обнаружено.

У синтезированных нами новых лигандов мелатониновых рецепторов максимальное снижение ВГД наблюдалось через 3-4 ч после закапывания и не превышало снижения под действием мелатонина. Гипотензивный эффект у ряда производных оказался более продолжительным, чем у мелатонина.

Исследованные производные мелатонина имели высокую АОА по отношению к гидроксильному радикалу и супероксид анион-радикалу, значительно

превосходящую АОА мелатонина. Наибольшая АОА была характерна для 3-незамещённых производных. Наличие высокой АОА делает возможным применение данных веществ в качестве антиоксидантных препаратов.

Наличие заместителя в положении 3 оксидольного фрагмента необходимо для эффективного снижения ВГД, но не обязательно для проявления антиоксидантных свойств.

Исследованные аналоги мелатонина являются перспективными кандидатами на использование в комплексной терапии глаукомы благодаря сочетанию гипотензивных и антиоксидантных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеров А.П. (1995) Глаукома, Медицина, М., 246 с.
2. Moreno M.C., Campanelli J., Sande P. (2004) Free Radic. Biol. Med., **37**, 803-812.
3. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии (Егоров Е.А., ред.) (2004) Медицина, М.
4. Korkmaz A., Reiter R.J., Topal T., Manchester L.C., Oter S., Tan D.X. (2009) Mol. Med., **15**(1-2), 43-50.
5. Rosenstein R.E., Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Spence D.W., Brown G.M., Cardinali D. (2010) J. Pineal Res., **49**(1), 1-13.
6. Wiechmann A.F., Summers J.A. (2008) Prog. Retin. Eye Res., **27**(2), 137-160.
7. Alarma-Estrany P., Guzman-Aranguez A., Huete F., Peral A., Plourde R., Pelaez T., Yerxa B., Pintor J. (2011) JPET, **337**, 703-709.
8. Pintor J., Martin L., Pelaez T., Hoyle C.H., Peral A. (2001) Eur. J. Pharmacol., **416**, 251-254.
9. Dubocovich M.L. (1995) Trends Pharmacol. Sci., **16**, 50-56.
10. Nosjean O., Ferro M., Beauverger P., Henlink J.M., Lefoulon F., Fauchere J.L., Delagrang P., Canet E., Boutin J.A. (2000) J. Biol. Chem., **275**, 31311-31317.
11. Viggiano S.R., Koskela T.K., Klee G.G., Samples J.R., Arnce R., Brubaker R.F. (1994) Ophthalmology, **101**, 326-331.
12. Huete-Toral F., Crooke A., Martinez-Aguila A., Pintor J. (2015) J. Pharmacol. Exp. Ther., **352**(1), 119-128.
13. Beydemir S., Gulcin I. (2004) J. Enzyme Inhib. Med. Chem., **19**, 193-197.
14. Dortch-Carnes J., Tosini G. (2013) Exp. Eye Res., **107**, 1-10.
15. Kong X., Li X., Cai Z. (2008) Cell Mol. Neurobiol., **28**, 569-579.
16. Pescosolido N., Gatto V., Stefanucci A., Rusciano D. (2015) Ophthalmic Physiol. Opt., **35**(2), 201-205.
17. Martinez-Aguila A., Fonseca B., Bergua A., Pintor J. (2013) Eur. J. Pharmacol., **701**, 213-217.
18. Lozinskaya N.A., Sosonyuk S.E., Volkova M.S., Seliverstov M.Y., Proskurnina M.V., Bachurin S.E., Zefirov N.S. (2011) Synthesis, **2**, 273-276.
19. Lozinskaya N.A., Volkova M.S., Seliverstov M.Yu., Temnov V.V., Sosonyuk S.E., Proskurnina M.V., Zefirov N.S. (2014) Mendelev Comm., **24**, 260-261.
20. Volkova M.S., Jensen K.C., Lozinskaya N.A. (2012) Bioorg. Med. Chem. Letts., **22**(24), 7578-7581.
21. Dubocovich M.L., Masana M.I., Monica I., Jacob S., Sauri D.M., Daniel M. (1997) Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol., **355**, 365-375.
22. Гулидова О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б. (1999) Бюлл. экспер. биол. мед., **128**(11), 571-574.
23. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Лозинская Н.А., Бейшеннова Г.А., Нестерова Т.В. (2016) Биомед. химия, **62**, 164-168. DOI:10.18097/PBMC20166202164
24. Alarma-Estrany P., Crooke A., Pintor J. (2009) J. Pineal Res., **47**(2), 201-209.
25. Vincent L., Cohen W., Delagrang P., Boutin J.A., Nosjean O. (2010) J. Pineal Res., **48**(3), 222-229.

Поступила: 18. 12. 2016.
Принята к печати: 23. 01. 2017.

NOVEL AGONISTS OF MELATONIN RECEPTORS AS PROMISING HYPOTENSIVE AND NEUROPROTECTIVE AGENTS FOR THERAPY OF GLAUCOMA

N.B. Chesnokova¹, O.V. Beznos¹, N.A. Lozinskaya², M.S. Volkova², E.V. Zaryanova², N.A. Zefirov², A.V. Grigoryev¹

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases,
14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062 Russia; e-mail: olval2011@mail.ru

²Moscow State University, Chemistry department,
1(3) Leninskiye Gory, Moscow, 119991 Russia

Melatonin is a pineal hormone that has a capacity to lower intraocular pressure; it exhibits neuroprotective and antioxidant properties that make it possible to use melatonin in the therapy of glaucoma. Analogs of melatonin having affinity to melatonin receptors are promising candidates for application as antiglaucomatous drugs. Chemical modification of the melatonin structure can increase efficiency, bioavailability and selectivity of these analogs. We have designed and synthesized a number of new 2-oxindole derivatives – ligands of melatonin MT3 subtype receptors that displayed ability to lower intraocular pressure in normotensive rabbits and high antioxidant activity against hydroxyl radical and superoxide anion-radical. The antioxidant activity of new ligands was several times higher than one of melatonin that makes them prospective therapeutic tools for the diseases that include oxidative stress. The maximal hypotensive effect of analogs was comparable to that of melatonin itself but prolonged. Combination of these properties gives an opportunity of using the presented melatonin analogs in complex therapy of glaucoma.

Key words: melatonin, melatonin analogs, melatonin receptors, intraocular pressure, antioxidant activity, glaucoma