Биомедицинская химия, 2017 том 63, вып. 6, с. 565-569.

©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ АФОБАЗОЛА И ЛЕВОДОПЫ НА АКТИВНОСТЬ ПРОЛИНСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕИНАЗ И АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРКИНСОНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ВЫЗВАННЫМ СИСТЕМНЫМ ВВЕДЕНИЕМ РОТЕНОНА

Е.А. Иванова[1]*, Н.Н. Золотов[1], И.Г. Капица[1], В.Ф. Позднев[2], Е.А. Вальдман[1], Т.А. Воронина[1]

[1]Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова,
125315, Москва, ул. Балтийская; д. 8; тел.: 8(495)6012414, эл. почта: iwanowaea@yandex.ru
[2]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва

У крыс с экспериментальным паркинсоническим синдромом (ПС), вызванным семидневным внутрибрюшинным введением ротенона в дозе 2,75 мг/кг, наблюдается повышение активности пролилэндопептидазы (ЕС 3.4.21.26, ПЭП) в сыворотке крови и снижение активности аденозиндезаминазы (ЕС 3.5.4.4, АДА) в сыворотке крови и фронтальной коре головного мозга. Активность ПЭП и АДА в других структурах головного мозга (стриатуме, гипоталамусе, гиппокампе), как и активность дипептидилпептидазы IV (ЕС 3.4.14.5, ДПП-4, CD26) во всех исследуемых структурах головного мозга и сыворотке крови животных с экспериментальной патологией достоверно не изменяется. Афобазол и леводопа, проявляющие противопаркинсоническую активность на данной модели ПС, снижают повышенную активность ПЭП в сыворотке крови животных и повышают сниженную активность АДА во фронтальной коре крыс с экспериментальной патологией. При этом на фоне изучаемых препаратов зарегистрировано снижение активности АДА в других структурах головного мозга.

Ключевые слова: паркинсонический синдром, дипептидилпептидаза IV, пролилэндопептидаза, аденозиндезаминаза, ротенон, крысы

DOI: 10.18097/PBMC20176306565

ВВЕДЕНИЕ

Характерными чертами экспериментального паркинсонического синдрома (ПС), вызванного системным введением пестицида ротенона у крыс, являются не только двигательные нарушения и гибель дофаминергических нейронов экстрапирамидной системы, но и формирование αscинуклеин- и убиквитинпозитивных цитоплазматических включений, подобных тельцам Леви, в компактной части черной субстанции [1]. Скорость агрегации α-синуклеина снижается при ингибировании пролилэндопептидазы (ЕС 3.4.21.26, ПЭП), на основании чего предполагается участие фермента в накоплении и агрегации этого белка [2, 3]. Другой пролинспецифический фермент дипептидилпептидаза IV (ЕС 3.4.14.5, ДПП-4, CD26) гидролизует инкретины, цитокины, хемокины, вазоактивный интестинальный пептид, субстанцию Р и нейропептид Y, влияет на хемотаксис, пролиферацию и накопление иммунных клеток в тканях [4] и, кроме того, является аденозиндезаминазу (ЕС 3.5.4.4, АДА) связывающим белком, а АДА, в свою очередь, дезаминирует аденозин. Снижение активности АДА способно привести к нарушению аденозинергической нейромодуляции, которое может являться одним из звеньев в формировании нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона, так как аденозиновые A_{2A}-рецепторы солокализованы с D_2-рецепторами на стриопаллидарных нейронах и проявляют с ними функциональный антагонизм [5-8]. Стимуляция эндогенным аденозином A_{2A}-рецепторов приводит к растормаживанию L-типа кальциевых каналов, что облегчает выброс ацетилхолина [9]. Блокада A_{2A}-рецепторов может рассматриваться как один из возможных механизмов действия противопаркинсонических препаратов [10]. Подтверждением этому служат экспериментальные данные, свидетельствующие, что антагонисты A_{2A}-рецепторов уменьшают выраженность симптомов экспериментального ПС у грызунов: резерпиновой каталепсии у мышей; сниженной двигательной активности, вызванной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином или резерпином у мышей [11]; вызванных галоперидолом дрожательных движений нижней челюсти и сниженной локомоторной активности у крыс [12].

Ранее нами было описано изменение активности ПЭП, ДПП-4 и АДА у крыс с экспериментальными моделями ПС, вызванными введением им нейротоксинов ротенона и 6-гидроксидофамина [13]. У животных с ПС, индуцированным системным семидневным введением пестицида ротенона, достоверно повышается активность ПЭП в сыворотке крови и ДПП-4 в спинномозговой жидкости. При тяжёлом, быстро развившемся экспериментальном ПС, вызванном введением 12 мкг 6-гидроксидофамина в средний переднемозговой пучок левого полушария головного мозга крыс, наблюдается достоверное повышение активности ДПП-4 в сыворотке крови животных. При этом у крыс с обеими экспериментальными моделями ПС снижается активность АДА в сыворотке крови [13].

В продолжение изучения роли пролинспецифических ферментов и АДА в развитии экспериментального ПС целью данной работы явилась оценка активности

* - адресат для переписки

ПЭП, ДПП-4 и АДА в структурах головного мозга крыс с экспериментальной патологией, вызванной системным введением ротенона, а также изучение влияния препаратов, проявляющих противопаркинсоническое действие на этой модели ПС, на активность данных ферментов в структурах головного мозга и сыворотке крови. Изучаемыми препаратами служили афобазол (10 мг/кг) и леводопа (50 мг/кг), для которых показано, что их семидневное пероральное введение перед инъекциями ротенона (однократно в течение семи дней) крысам ослабляло выраженность вызванных нейротоксином двигательных нарушений у животных [14].

МЕТОДИКА

Объект исследования

Исследование выполнено на половозрелых самцах аутбредных белых крыс, массой на начало эксперимента 380-500 г, полученных из питомника "Столбовая" (Московская область). Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме. Содержание животных осуществлялось 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. Организация и проведение работы выполнялись в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ №199н от 1 апреля 2016 г. "Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики" и "Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях" от 18 марта 1986 г. (Страсбург).

Химические реагенты

Используемый для моделирования ПС ротенон ("Sigma-Aldrich", США) – пестицид, вызывающий гибель дофаминергических нейронов; афобазол – оригинальный российский анксиолитик, созданный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова; леводопа ("Sigma-Aldrich") – противопаркинсонический эталонный препарат; субстраты для оценки активности ферментов Z-Ala-Pro-7-амино-4-кумариламид (для ПЭП) и с Gly-Pro-7-амино-4-кумариламид (для ДПП-4), синтезированные в НИИ Биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича.

Моделирование ПС

ПС моделировали системным введением ротенона аутбредным крысам в возрасте четырёх месяцев [15] путём ежедневного семидневного внутрибрюшинного введения им разведенного в растворе миоглиоля (Miglyol 812 N) ротенона в дозе 2,75 мг/кг. Используемые в эксперименте животные были разделены на группы, по 12 особей в каждой: 1. Контроль; 2. Ротенон; 3. Афобазол 10 мг/кг + ротенон; 4. Леводопа 50 мг/кг + ротенон. Крысы с индуцированным ротеноном ПС получали внутрь физиологический раствор (группа "Ротенон") или препараты за 10 мин до ротенона в течение всех дней введения ротенона. Животным контрольной группы в течение 7 дней эксперимента вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

На 20-й день после первого введения ротенона наркотизированных (этаминал-натрий в дозе 40 мг/кг, внутрибрюшинно) крыс подвергали эвтаназии методом декапитации, собирали кровь, извлекали головной мозг и под визуальным контролем на льду выделяли структуры: фронтальную кору, гипоталамус, гиппокамп, стриатум.

Сыворотку крови животных получали после осаждения форменных элементов крови центрифугированием при 5000 об/мин в течение 15 мин. Из структур мозга получали 5% гомогенат ткани.

Биохимическое исследование

Определение активности ДПП-4 и ПЭП в сыворотке крови крыс и гомогенатах структур мозга проводили с использованием флуорогенных субстратов [16]. Метод основан на определении 7-амино-4-метилкумарина, освобождающегося в процессе ферментативной реакции с пептидом Z-Ala-Pro-7-амино-4-кумариламидом (для ПЭП) или с Gly-Pro-7-амино-4-кумариламидом (для ДПП-4) и имеющего отличный от других пептидов спектр флуоресценции. Гидролиз субстрата регистрировался после инкубации проб при 37°C на спектрофлуориметре LS-5B ("Perkin-Elmer", США). Количество освободившегося из субстрата 4-метил-7-аминокумарина определяли, исходя из величины флуоресценции. Удельную активность ферментов определяли по формуле:

$$A\ (нмоль/мл/мин) = [(E-C)/(S-B)]*t^{-1}*v^{-1},$$

где **E** – флуоресценция пробы (380/460 нм), содержащей инкубационную смесь из 0,02 мл сыворотки крови или 0,01 мл 5% гомогената; 0,02 мл раствора субстратов (Z-Ala-Pro-MCA или Gly-Pro-MCA, 1 мг/мл в DMSO) и 0,76 мл 0,02 М трис-HCl буфера (pH 8,0), содержащего по 1 мМ ЭДТА-Na_2 и дитиотреитола. Реакцию останавливали добавлением 0,2 мл 20%-ной уксусной кислоты. **C** – флуоресценция смеси, содержащей 0,2 мл 20% уксусной кислоты, 0,02 мл субстрата и 0,02 мл сыворотки крови или 0,01 мл 5% гомогената, 0,76 мл инкубационного буфера; **B** – флуоресценция смеси, содержащей 0,02 мл субстрата или 0,01 мл 5% гомогената, 0,78 мл инкубационного буфера и 0,2 мл уксусной кислоты; **S** – флуоресценция смеси, содержащей 0,02 мл субстрата, 0,76 мл инкубационного буфера, 0,2 мл 20% уксусной кислоты и 0,02 мл раствора 7-амино-4-метилкумарина (2 нмоль), **t** – время инкубации в мин, **v** – объём ферментного препарата в мл.

Время инкубации для сыворотки крови и гомогенатов составляло 15-60 мин.

Определение активности АДА в сыворотке крови и гомогенатах проводили спектрофотометрически

по изменению оптической плотности реакционной смеси, содержащей 50 мкл сыворотки крови или 20 мкл гомогената, 100 мкл 1,4-ммолярного раствора аденозина и 3 мл фосфатного буфера (pH 7,4), при 265 нм [17]. Продолжительность инкубации реакционной смеси при температуре 37°C составляла 30-60 мин. Активность АДА вычисляли по формуле: ***A(нмоль/мл/мин) =***

(ΔA_{265}/мин)/(8,1*Vсыворотки/Vреакционной смеси),

где 8,1 – коэффициент миллимолярной экстинции.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В случае нормального распределения в экспериментальных группах и соблюдения межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения в экспериментальных группах, либо при несоблюдении межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода непараметрической статистики Манна-Уитни. Результаты в таблицах представлены в зависимости от использования параметрических или непараметрических методов анализа данных: в случае применения параметрической статистики – как среднее ± ошибка среднего (стандартное отклонение) – Mean ± SEM (SD); в случае анализа непараметрическими методами – как медиана, 25%÷75% – Mediana, 25%÷75%. Различия между группами считали достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые исследования показали, что у выживших к 20 дню эксперимента животных группы активного контроля (“Ротенон”) в сыворотке крови наблюдались повышение активности ПЭП на 45,7% и снижение активности АДА на 36,1% по сравнению с группой животных без патологии, активность ДПП-4 сохранялась на уровне контрольной группы [13]. Введение изучаемых препаратов леводопы и афобазола приводило к нормализации активности ПЭП в сыворотке крови крыс с ПС: леводопа достоверно снижала активность ПЭП на 32,8%, афобазол – на 25,4% по сравнению с группой активного контроля (табл. 1). Леводопа, кроме того, повышала сниженную при экспериментальном ПС активность АДА в сыворотке крови животных до уровня активности фермента группы крыс без патологии, однако различие между показателями активности АДА групп “Ротенон” и “Ротенон + леводопа 50 мг/кг” не достигало уровня значимости $p<0,05$ и соответствовало $p=0,6$ (табл. 1). Афобазол, для которого известна способность снижать активность ДПП-4 [18], в условиях данной модельной патологии не оказывал влияния на активность ДПП-4 и АДА в сыворотке крови животных. Леводопа также не изменяла активность ДПП-4 в сыворотке крови крыс с ПС (табл. 1).

Во фронтальной коре головного мозга крыс с ПС зарегистрировано выраженное снижение активности АДА – в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В гипоталамусе и гиппокампе активность АДА не отличалась от соответствующих показателей контрольных животных, а в стриатуме уменьшение активности АДА (на 22,4%) не достигало уровня статистической значимости (табл. 2).

В изучаемых структурах головного мозга крыс с ПС достоверного изменения активности ПЭП не наблюдалось, хотя во фронтальной коре было зарегистрировано некоторое повышение этого показателя (на 25,7%) по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы (табл. 2).

Активность ДПП-4 в структурах головного мозга животных с ПС достоверно не отличалась от активности фермента в структурах мозга крыс контрольной группы (табл. 2).

Таким образом, во фронтальной коре головного мозга крыс с индуцированным ротеноном ПС наблюдается подобное зарегистрированному в сыворотке крови животных с экспериментальной патологией снижение активности АДА.

Изучаемые препараты достоверно повышали активность АДА во фронтальной коре крыс до значения активности фермента группы животных без патологии: афобазол и леводопа увеличивали активность АДА соответственно в 2,3 и 2,0 раза по сравнению с группой активного контроля (табл. 2). Вместе с тем, на фоне препаратов наблюдалось снижение активности АДА в других изучаемых структурах головного мозга. Курсовое введение афобазола приводило к достоверному снижению активности АДА в стриатуме и гипоталамусе по сравнению с группами активного и пассивного

Таблица 1. Активность пролилэндопептидазы, дипептидилпептидазы IV и аденозиндезаминазы в сыворотке крови крыс с экспериментальным паркинсоническим синдромом, вызванным семидневным внутрибрюшинным введением ротенона в дозе 2,75 мг/кг

Группа	Активность ферментов, нмоль/мл/мин, Mean±SEM (SD)		
	пролилэндопептидаза	дипептидилпептидаза IV	аденозиндезаминаза
Контроль + физ.р-р	0,46±0,04 (0,10)	17,05±0,62 (1,53)	0,0072±0,0011 (0,0024)
Ротенон + физ.р-р	0,67±0,07* (0,17)	16,62±0,68 (2,04)	0,0046±0,0006* (0,0016)
Ротенон + леводопа 50 мг/кг	0,45±0,03# (0,07)	16,42±0,41 (1,16)	0,0070±0,0013 (0,0034)
Ротенон + афобазол 10 мг/кг	0,50±0,03#(0,08)	16,70±0,38 (1,07)	0,0047±0,0005* (0,0015)

Примечание. Здесь и в таблице 2: *- $p<0,05$ относительно контрольной группы; #- $p<0,05$ относительно группы “Ротенон”.

Таблица 2. Активность ферментов пролилэндопептидазы, дипептидилпептидазы IV и аденозиндезаминазы в структурах головного мозга крыс с экспериментальным паркинсоническим синдромом, вызванным семидневным внутрибрюшинным введением ротенона в дозе 2,75 мг/кг

Группа	**Активность пролилэндопептидазы (нмоль*мг$^{-1}$*мин$^{-1}$) в структурах головного мозга**			
	фронтальная кора	**стриатум**	**гипоталамус**	**гиппокамп**
Контроль	138,44±23,24 (56,93)	132,15±8,80 (21,55)	136,77±12,89 (34,10)	154,90±8,11 (19,86)
Ротенон	186,43±21,81 (53,43)	131,74±10,30 (25,23)	134,54±12,27 (32,45)	174,72±10,69 (28,29)
Ротенон+леводопа	159,86±18,05 (51,07)	106,56±9,41 (26,61)	88,82±9,21 (26,05)*#	144,06±16,48 (46,62)
Ротенон+афобазол	142,87±20,19 (53,43)	97,74±7,90 (22,34)*#	93,46±4,57 (12,93)*#	173,13±11,40 (30,16)
Группа	**Активность дипептидилпептидазы IV (нмоль*мг$^{-1}$*мин$^{-1}$) в структурах головного мозга**			
Контроль	93,94±4,75 (11,75)	79,43±5,58 (13,67)	88,32±5,25 (13,88)	87,23 (69,14-100,41)
Ротенон	108,80±10,85 (28,70)	76,54±13,64 (36,08)	96,24±7,33 (19,39)	83,36 (72,66-89,33)
Ротенон+леводопа	94,98±8,59 (24,28)	70,00±2,33 (6,60)	85,76±4,15 (11,75)	68,88 (56,64-89,09)
Ротенон+афобазол	90,70±7,36 (20,82)	69,51±3,93 (11,10)	78,35±4,64 (13,14)	82,30 (65,37-92,69)
Группа	**Активность аденозиндезаминазы (нмоль*мг$^{-1}$*мин$^{-1}$) в структурах головного мозга**			
Контроль	0,25±0,04 (0,10)	0,49 (0,40-0,62)	0,54±0,04 (0,11)	0,22 (0,18-0,26)
Ротенон	0,12±0,03 (0,08)*	0,38 (0,36-0,46)	0,50±0,04 (0,11)	0,22 (0,10-0,31)
Ротенон+леводопа	0,24±0,03 (0,09)#	0,25 (0,20-0,30)*	0,32±0,04 (0,11)*#	0,15 (0,12-0,21)
Ротенон+афобазол	0,27±0,04 (0,11)#	0,22 (0,20-0,28)*#	0,25±0,01 (0,04)*#	0,11 (0,09-0,19)*

контроля. Так, по сравнению с группой “Ротенон” препарат вызывал снижение активности АДА на 42% и 50% в стриатуме и гипоталамусе, соответственно. Кроме того, препарат достоверно снижал активность АДА в 2,0 раза в гиппокампе по сравнению с группой контрольных животных. Леводопа достоверно уменьшала активность АДА в гипоталамусе – на 36% по сравнению с группой активного контроля. В стриатуме на фоне препарата наблюдалась тенденция ($p<0,1$) к снижению активности АДА по сравнению с группой “Ротенон”, составившая 34,2%. Снижение активности АДА в гиппокампе на фоне леводопы соответствовало уменьшению медианы активности фермента на 31,8% относительно групп активного и пассивного контроля, однако оно не достигало уровня статистической значимости (табл. 2). Наблюдаемое на фоне афобазола и леводопы достоверное изменение активности АДА в структурах мозга крыс с экспериментальной патологией позволяет предполагать наличие у препаратов способности влиять на образование инозина как предшественников инозитолфосфатов.

Леводопа и афобазол достоверно уменьшали активность ПЭП в гипоталамусе. Так, относительно группы активного контроля леводопа снижала активность фермента на 34,0%, афобазол – на 30,5%. Афобазол также достоверно снижал активность ПЭП в стриатуме – на 26,1% по сравнению с группой “Ротенон”. На фоне леводопы наблюдалась тенденция ($p<0,1$) к уменьшению активности ПЭП в стриатуме, соответствующая снижению активности фермента на 19,4% относительно группы активного контроля. Активность ПЭП в гиппокампе и фронтальной коре в группах животных, получавших изучаемые препараты, статистически значимо не отличалась от активности фермента в группе активного контроля (табл. 2).

Афобазол и леводопа не оказывали достоверного влияния на активность ДПП-4 в структурах головного мозга животных с индуцированным ротеноном ПС. Однако на фоне афобазола была отмечена тенденция ($p<0,1$) к снижению активности ДПП-4 в гипоталамусе относительно группы активного контроля, соответствующая 18,6% (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования подтвердили полученные ранее данные об участии пролинспецифических ферментов и АДА в развитии экспериментальной нейродегенеративной патологии. Зарегистрированное повышение активности ПЭП в сыворотке крови и снижение активности АДА в сыворотке крови и фронтальной коре у животных с моделью ротенон-индуцированного ПС можно рассматривать как следствие развития патологического процесса.

В проведённой работе установлено, что препараты леводопа и афобазол, проявляющие противопаркинсоническую активность на модели ротенон-индуцированного ПС, снижают повышенную активность ПЭП в сыворотке крови и повышают сниженную активность АДА во фронтальной коре крыс с данной экспериментальной патологией. Леводопа, кроме того, увеличивает активность АДА в сыворотке крови животных с ПС ($p=0,06$) до уровня крыс без патологии. При этом на фоне изучаемых препаратов зарегистрировано снижение активности АДА в других структурах головного мозга: на фоне афобазола активность АДА достоверно снижается в стриатуме, гипоталамусе и гиппокампе, на фоне леводопы – в стриатуме и гипоталамусе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Duty S., Jenner P.* (2011) Br. J. Pharmacol., **164**, 1357-1391.
2. *Brandt I., Gerard M., Sergeant K., Devreese B., Baekelandt V., Augustyns K., Scharpe S., Engelborghs Y., Lambeir A.M.* (2008) Peptides, **29**, 1472-1478.
3. *Myöhänen T.T., Hannula M.J., Van Elzen R., Gerard M., Van Der Veken P., García-Horsman J.A., Baekelandt V., Männistö P.T., Lambeir A.M.* (2012) Br. J. Pharmacol., **166**(3), 1097-1113.
4. *Sedo A., Duke-Cohan J.S., Balaziova E., Sedova L.R.* (2005) Arthritis. Res. Ther., **7**(6), 253-269.
5. *Ferre S., Herrera-Marschitz M., Grabowska-Anden M., Ungerstedt U., Casas M., Anden N.E.* (1991) Eur. J. Pharmacol., **192**(1), 25-30.
6. *Richardson P.J., Gubitz A.K., Freeman T.C., Dixon A.K.* (1999) Adv. Neurol., **80**, 111-119.
7. *Schwarzschild M.A., Agnati L., Fuxe K., Chen J.F, Morelli M.* (2006) Trends Neurosci., **29**(11), 647-654.
8. *Boison D.* (2011)Curr. Top. Med. Chem., **11**(8), 1068-1086.
9. *Тарасова Е.О., Гайдуков А.Е., Балезина О.П.* (2014) Современные проблемы науки и образования, №3, 623.
10. *Sperlágh B., Vizi E.S.* (2011) Curr. Top. Med .Chem., **11**(8), 1034-1046.
11. *Shiozaki S., Ichikawa S., Nakamura J., Kitamura S., Yamada K., Kuwana Y.* (1999) Psychopharmacology (Berl), **147**, 90-95.
12. *Correa M., Wisniecki A., Betz A., Dobson D.R., O'Neill M.F., O'Neill M.J., Salamone J.D.* (2004) Behav. Brain Res., **148**, 47-54.
13. *Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Капица И.Г., Позднев В.Ф., Вальдман Е.А., Воронина Т.А.* (2017) Иммунология, **38**(4), 213-218.
14. *Капица И.Г., Иванова Е.А., Вальдман Е.А., Воронина Т.А.* (2017) Экспер. клин. фармакол., **80**(6), 3-7.
15. *Cannon J.R., Tapias V., Na H.M., Honick A.S., Drolet R.E., Greenamyre J.T.* (2009) Neurobiol. Dis., **34**(2), 279-290.
16. *Золотов Н.Н., Кутепова О.А., Воронина Т.А., Позднев В.Ф., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М.* (1991) ДАН СССР, **317**(1), 234-237.
17. *Kaplan N.O., Colowick S.P., Ciotti M.M.* (1952) J. Biol. Chem., **194**, 579-591.
18. *Середенин С.Б., Островская Р.У., Воронина Т.А., Золотов Н.Н., Яркова М.А., Дурнев А.Д.* (2013) Патент на изобретение RUS 2597848, 12.03.2013.

Поступила: 30. 10. 2017.
Принята к печати: 07. 11. 2017.

EFFECT OF AFOBAZOLE AND LEVODOPA ON THE ACTIVITY OF PROLINE-SPECIFIC PROTEINASES AND ADENOSINE DEAMINASE IN BLOOD SERUM AND BRAIN STRUCTURES OF RATS WITH EXPERIMENTAL PARKINSON'S SYNDROME INDUCED BY SYSTEMIC ADMINISTRATION OF ROTENONE

E.A. Ivanova[1], N.N. Zolotov[1], I.G. Kapitsa[1], V.F. Pozdnev[2], E.A. Valdman[1], T.A. Voronina[1]

[1]Zakusov Institute of Pharmacology,
8 Baltiyskaya str., Moscow 125315 Russia; e-mail: iwanowaea@yandex.ru
[2]Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Rats with experimental Parkinson's syndrome induced by seven-day intraperitoneal administration of rotenone at a dose of 2.75 mg/kg have an increased activity of prolylendopeptidase (EC 3.4.21.26, PREP) in blood serum and a decreased activity of adenosine deaminase (EC 3.5.4.4, ADA) in serum and in the prefrontal cortex. PREP and ADA activity in other brain structures (in the striatum, hypothalamus and hippocampus) did not change; dipeptidyl peptidase IV activity (EC 3.4.14.5, DPP-4, CD26) also remained constant in serum and in all the brain structures investigated. Afobazole and levodopa, which exhibit antiparkinsonian activity in this model of Parkinson's syndrome, decrease elevated PREP activity in serum and increase reduced ADA activity in the prefrontal cortex of rats with the experimental pathology. Meanwhile, treatment with the study drugs was associated with a decrease of ADA activity in the other brain structures.

Key words: Parkinson's syndrome, dipeptidyl peptidase IV, prolylendopeptidase, adenosine deaminase, rotenone, rats