

УДК: 615.214

Возможность применения производных морфолина в качестве средств коррекции неврологических нарушений при заболеваниях нервной системы

©2020. В.А. Приходько^{1*}, Ю.И. Сысоев^{1,2}, С.В. Оковитый¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

После доработки 15.01.2020 г.

Принята к публикации 05.03.2020 г.

В настоящем обзоре приводятся сведения о некоторых биологически активных производных гетероцикла морфолина. Наибольшее число морфолинсодержащих соединений в эксперименте оказали влияние на течение таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и др. Механизмы действия производных морфолина установлены не до конца, однако имеющиеся данные показывают, что эти соединения обладают активностью в отношении широкого ряда фармакологических мишеней. К ним относятся различные подтипы ацетилхолиновых, гистаминовых, каннабиноидных, глутаматных, дофаминовых, аденозиновых и σ_1 -рецепторов, а также ферменты ацетил- и бутирилхолинэстеразы. Результаты оценки активности морфолинсодержащих соединений на моделях ряда нейродегенеративных и иных заболеваний *in vitro* и *in vivo* позволяют считать их новой перспективной группой нейропротекторных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфолины; заболевания нервной системы; нейродегенеративные заболевания; цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; нейропротекция

DOI: 10.17816/phf21381/2713-153X-2020-1-2-16-35

СОКРАЩЕНИЯ:

БА – болезнь Альцгеймера;
 БП – болезнь Паркинсона;
 БАС – боковой амиотрофический склероз;
 РАС – рассеянный склероз;
 ХГ – хорея Гентингтона;
 ЦНС – центральная нервная система;
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
 ЛИД – леводопа-индуцированная дискинезия;
 СМА – средняя мозговая артерия;
 БАС – боковой амиотрофический склероз;
 СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

ВВЕДЕНИЕ

Неврологические заболевания являются одной из важнейших проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения [1], с начала XXI века они неизменно входят в число ведущих причин временной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения во всем мире. Наибольшее число лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALYs – disability-adjusted life years), приходится на инсульт (42%), мигрень (16,3%), болезнь Альцгеймера и другие деменции (10,4%), а также менингит (7,9%) [2]. По мере старения населения как в России, так и в других странах отмечается существенный рост цереброваскулярных [3] и нейродегенеративных заболеваний [4]. В период с 1990-го по 2016 год общемировая распространенность инсульта увеличилась на 78%, а смертность от него – на 28% [2]. По данным Росстата, в 2016 году нарушения мозгового кровообращения занимали третье место в структуре общей смертности населения Российской Федерации (РФ) [5]. Ежегодно в России выявляется порядка 450 тыс. первичных и около 100 тыс. повторных инсультов, а смертность достигает 374 на 100 тыс. населения [6].

Нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и другие, поражают до 20–25% мирового населения, преимущественно пожилого возраста [7]. По оценкам экспертов, распространенность различных нейродегенеративных заболеваний в России к 2030 году может увеличиться более чем в 1,5 раза [8]. В настоящее время в мире насчитывается 47 млн человек, страдающих деменцией [9], из которых до 80% имеют БА [10]. Число больных БА, проживающих в России, оценивается приблизительно в 1,7 млн при выявляемости заболевания менее 1% [11]. БП на настоящий день страдают более 4 млн человек в мире, и к 2030 году прогнозируется увеличение их числа до 8,7–9,3 млн [12]. Распространенность этого заболевания в РФ по различным оценкам составляет от 48,9 до 139,9 на 100 тыс. населения с учетом вероятной гиподиагностики [4].

К сожалению, современная медицина не располагает достаточным количеством эффективных и безопасных средств для лечения заболеваний нервной системы. Результаты доклинических исследований, часто весьма обнадеживающие, более чем в 90% случаев не подтверждаются в клинических испытаниях [13]. Эта проблема, в англоязычной среде называемая attrition («истощение, истирание, отсев»), особенно характерна для неврологических заболеваний, и в частности ишемического инсульта [14]. В свете вышеизложенного становится очевидной необходимость продолжения поиска и разработки новых средств, обладающих нейропротекторной и ноотропной активностью.

Сравнительно мало изученной группой являются производные шестичленного гетероцикла морфолина (тетрагидрооксазина-1,4) (рис. 1).

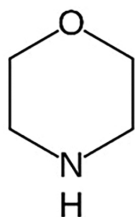


Рис. 1. Структурная формула морфолина
Fig. 1. Structural formula of morpholine

К биологически активным морфолинсодержащим соединениям природного происхождения относятся полигонафолин (алкалоид купены *Polygonatum altelobatum*) [15], хелонины А и С (алкалоиды губки *Chelonaplysilla* sp.) [16], а также оксазинины – токсины черноморской мидии *Mytilus galloprovincialis* [17]. Несмотря на разнородность химических структур, многие из производных морфолина обладают схожим спектром фармакологической активности. Для различных соединений в экспериментах на животных показана активность при таких заболеваниях нервной системы, как БА [18, 19], БП [20, 21, 22], БАС [23], рассеянный склероз [24], хорея Гентингтона [25], ишемический инсульт [26] и когнитивные нарушения различной этиологии [27, 28].

Однако ни одно из соединений данной группы на сегодняшний день не было зарегистрировано для применения при соответствующих патологиях у человека. С точки зрения расширения возможностей их фармакотерапии представляет интерес дальнейшее изучение как уже известных, так и новых производных морфолина.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА

1. Болезнь Альцгеймера

1.1. WAY-317538

WAY-317538 (SEN12333) – гетероциклическое соединение, содержащее в своей структуре морфолиновый фрагмент, предложенное в 2009 году для лечения когнитивных нарушений у больных шизофренией и деменцией альцгеймеровского типа [18]. Является селективным агонистом нейрональных никотиновых холинорецепторов подтипа α_7 , что сближает его с мепантином – лекарственным средством, применяющимся у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, для которого, однако, этот механизм не является основным [29].

Морфолиновое кольцо в данном случае составляет основную часть фармакофора [18], необходимость наличия которой была выявлена ранее Gaviraghi G, et al. [30]. Установлено, что наибольшую эффективность *in vitro* в отношении α_7 -N-холинорецепторов проявляют соединения, содержащие в этой части незамещенные гетероциклические радикалы, такие как морфолиновый (WAY-317538), пиперидиновый или гексаметилениминовый (азепановый) [18].

WAY-317538 обладает высокой аффинностью и селективностью в отношении α_7 -N-холинорецепторов по сравнению с гомологичными им α_5 - и $\alpha_4\beta_2$ -никотиновыми, а также 5HT_{3A}-серотониновыми рецепторами [18]. Это соединение имеет сравнительно высокую (57%) биодоступность при приеме внутрь, а также легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), чему, вероятно, способствуют его малая молекулярная масса и небольшое количество акцепторов водорода [18].

У крыс, подвергнутых действию скополамина или дизоципина (МК-801), WAY-317538 проявлял антиамнестическое действие, улучшая их результаты при распознавании нового объекта (novel object recognition test) [18, 31]. Данное соединение было способно не только компенсировать дефицит краткосрочной памяти, но и улучшать ее у интактных животных. Кроме этого, оно уменьшало выраженность скополамин-индуцированного когнитивного дефицита в тесте на условный рефлекс пассивного избегания (passive avoidance task) [31].

На модели холинергической дегенерации у крыс, вызванной квискваловой кислотой, у WAY-317538 наблюдали выраженный нейропротекторный эффект. Недельное введение данного соединения способствовало увеличению числа холинергических нейронов в тканях мозга, а также улучшению их морфологических характеристик [31]. Предположительно, механизмом нейропротекторного действия данного соединения являлся запуск «холинергического противовоспалительного ответа», связанный с активацией α_7 -N-холинорецепторов и способствующий угнетению выброса провоспалительных цитокинов макрофагами [32, 33].

1.2. WIN 55,212-2

WIN 55,212-2 является морфолинсодержащим производным аминоалкилиндола, относящимся к группе так называемых неклассических каннабиноидов. Впервые был получен как структурный аналог анальгетического средства правадолина, для которого не было описано сколь-нибудь значимого нейропротекторного эффекта [34]. В отличие от своего предшественника и ряда аналогов, многие из которых также содержали морфолиновый радикал [35, 36], WIN 55,212-2 впоследствии продемонстрировал нейропротекторную активность *in vitro* и *in vivo* в условиях оксидативного стресса и воспаления, которые наблюдают при различных нейродегенеративных заболеваниях, и в частности БА [19, 37]. Основным механизмом его нейропротекторного действия, как и в случае WAY-317538, является ингибирование воспалительных реакций, опосредованных резидентными макрофагами центральной нервной системы. Однако в данном случае оно реализуется путем воздействия на мишень иного рода – СВ-каннабиноидные рецепторы подтипов 1 и 2 [20].

В эксперименте WIN 55,212-2 значительно повышал жизнеспособность культур астроцитов в присутствии нейротоксических концентраций амилоида- β_{42} . Данный синтетический каннабиноид уменьшал концентрации интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α и других провоспалительных цитокинов, а также снижал активность некоторых изоформ супероксиддисмутазы [38].

В другом эксперименте *in vitro* WIN 55,212-2 проявил способность к уменьшению избыточной активации микроглии, а также продукции оксида азота и провоспалительных факторов [39]. По мнению некоторых авторов, WIN 55,212-2 препятствует развитию эксайтотоксических реакций, играющих ключевую роль в развитии нейродегенеративных процессов [40]. Было показано, что он значительно снижает концентрацию кальция в нейронах гиппокампа, тем самым защищая их от повреждающего действия N-метил-D-аспартата (NMDA) [41]. Позже схожий нейропротекторный эффект был показан на культуре клеток зубчатой извилины [42].

У мышей, получавших соединение в течение четырех месяцев, WIN 55,212-2 компенсировал повреждения, вызванные β -амилоидом в стенках церебральных сосудов, и способствовал нормализации мозгового кровообращения [43]. Двухнедельный прием WIN 55,212-2 крысами увеличивал экспрессию белков цитоскелета и его реорганизацию в областях, наиболее богатых рецепторами СВ₁ (гиппокамп, мозжечок, полосатое тело, фронтальная кора). По мнению авторов исследования, это способствовало увеличению числа межнейронных связей, стабилизации синаптической передачи и повышению общей пластичности ЦНС [44].

Тем не менее, у мышей, получавших WIN 55,212-2 в течение длительного времени в интермиттирующем режиме, отмечались нарушения функциональных связей между нейронами коры, таламуса и гиппокампа на фоне метаболических изменений в тканях мозга. Результатом этого стало формирование у животных дефицита пространственной памяти, не сопровождавшегося, однако, повышением уровня тревожности или моторными нарушениями [45]. У здоровых крыс длительное регулярное использование WIN 55,212-2 привело к значительному уменьшению плотности дендритных шипиков нейронов гранулярного слоя зубчатой извилины, что позволило предположить наличие у него отсроченного отрицательного влияния на процесс консолидации памяти [46].

2. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

2.1. WIN 55,212-2

Природные и синтетические каннабиноиды в настоящее время представляют собой новый перспективный класс средств для лечения БП [47]. Несмотря на то, что наличие противопаркинсонической активности у WIN 55,212-2 подтверждено множеством экспериментальных исследований [20, 48, 49, 50], полного представления о механизмах его действия на сегодняшний день нет. Различные авторы связывают его эффекты с влиянием на процессы протеасомальной деградации белков [51], ГАМК-эргической передачи [52, 53], активации микроглиальных клеток [54], а также эксайтотоксические реакции [55].

WIN 55,212-2 препятствовал развитию протеасомальной дисфункции в дофаминергических нейронах *in vitro*, тем самым предупреждая накопление в цитоплазме α -синуклеина и паркина [51]. Повышение внутриклеточного уровня этих белков при БП приводит к формированию белковых агрегатов, известных как тельца Леви, с присутствием которых связывают развитие митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений кальциевой сигнализации и функционального состояния цитоскелета [56, 57].

Активирующее влияние WIN 55,212-2 на ГАМК-эргическую передачу было показано в эксперименте на сирийских хомячках, у которых данное соединение продемонстрировало антидистоническую активность и синергизм с диазепамом [52]. Тем не менее, существует точка зрения, согласно которой противопаркинсонический эффект этого соединения достигается, напротив, за счет уменьшения ингибирующего влияния ГАМК на дофаминергическую передачу [53]. Предполагается также, что WIN 55,212-2, будучи агонистом СВ₁-рецепторов, ингибирует обратный захват ГАМК [58]. Введение WIN 55,212-2 крысам на протяжении 20 дней в дозах 0,1–1 мг/кг уменьшало в черной субстанции и вентральной области покрышки число активных ГАМК_A-рецепторов, а также D₁- и D₂-дофаминовых рецепторов и мембранного транспортера дофамина DAT [50].

В исследовании на мышах WIN 55,212-2 уменьшал активацию микроглии, тем самым препятствуя дегенерации нейронов черной субстанции и стриатума. Использование нокаутных животных позволило заключить, что эффект WIN 55,212-2 практически исключительно связан с воздействием на СВ₂-рецепторы [54]. Это не вполне подтверждается результатами, полученными Pintor A, et al. при оценке эффективности WIN 55,212-2 при повреждении стриатума хинолиновой

кислотой. В этих условиях основным механизмом его действия, вероятно, было уменьшение глутаматной эксайтотоксичности, что в основном является следствием действия на SV_1 -рецепторы [55].

Ferraro L, et al. показали, что влияние WIN 55,212-2 на уровень глутамата, по-видимому, носит двоякий характер. В дозах 0,1-1 мг/кг данное соединение значительно повышало концентрацию глутамата в межклеточных пространствах префронтальной коры – как в клеточных культурах, так и у находящихся в сознании крыс. Однако при использовании более высоких доз, равно как и более низких, этот эффект не наблюдали [20].

Несмотря на наличие фармакологической активности, возможности применения WIN 55,212-2 при БП неочевидны. У мышей с токсическим поражением черной субстанции и стриатума он в достаточной мере обеспечивал компенсацию моторных нарушений, однако полной нормализации функций дофаминергических нейронов и восстановления истощенных резервов дофамина при его применении достичь не удалось [54]. В другом исследовании WIN 55,212-2 замедлял процесс дегенерации нигростриарных нейронов, но практически не способствовал их восстановлению и защищал от повреждения их тела, но не терминали. По мнению авторов исследования, применение WIN 55,212-2 при БП потенциально ограничено лечением самых ранних стадий и профилактикой в группах риска [59].

У крыс с 6-гидроксидофаминовой (6-ГД) моделью БП WIN 55,212-2 снижал активность протеинкиназы А и за счет этого корректировал моторные нарушения, связанные с длительным приемом леводопы [60]. В другом эксперименте это вещество в аналогичных условиях дозозависимо снижало выраженность непроизвольных движений туловища, конечностей и орофациальной области [61]. Аналогичный антигиперкинетический эффект WIN 55,212-2 наблюдали у крыс с паркинсонизмом, вызванным резерпином [62].

В ряде исследований WIN 55,212-2 не продемонстрировал существенной противопаркинсонической активности, не влияя на течение нейродегенеративного процесса. Так, в отличие от Δ^9 -тетрагидроканнабинола, он не оказывал нейропротекторного эффекта в клетках нейробластомы человека, подвергнутых воздействию токсикантов 1-метил-4-фенилпиридиния, лактацестина и параквата [63]. У крыс WIN 55,212-2 не уменьшал выраженность акинезии, вызванной резерпином. Более того, при его совместном введении с хинпиролом (D_2 -агонистом с антиакинетической активностью), эффективность последнего существенно снижалась. Однако этого не происходило в случае D_1 -агониста SKF-82,958 [64]. У крыс с односторонним поражением нигростриарного пути, вызванным 6-ГД, WIN 55,212-2 в дозе 2,5 мг/кг подавлял контралатеральное вращение, вызванное SKF-82,958, но не влиял на вращательное поведение животных, получавших хинпирол. Кроме этого, у тех же крыс однократное введение WIN 55,212-2 в дозе 10 мг/кг приводило к развитию катаlepsии, что подтверждалось результатами тестов на решетке (grid test) и на брусках (bar test) [48].

2.2. VU6004461

В качестве средства, способного корректировать леводопу-индуцированную дискинезию, предложено еще одно

производное морфолина – VU6004461. Его механизм действия заключается в непосредственной активации D_4 -дофаминовых рецепторов [65], что роднит его с рядом противопаркинсонических препаратов, включающим прамипексол, ропинирол, перголид и бромокриптин [66]. У мышей с 6-ГД-моделью БП VU6004461 в дозах 10 и 20 мг/кг значительно уменьшал выраженность аномальных непроизвольных движений, связанных с приемом леводопы [67]. Фармакологические свойства VU6004461 остаются предметом дальнейшего изучения.

2.3. ФОЛИГЛУРАКС И СОЕДИНЕНИЕ 40

Фолиглуракс (PXT-002331) – производное алкилморфолина, разрабатываемое в качестве средства для лечения БП. Механизм его действия заключается в аллостерической активации метаботропного рецептора глутамата подтипа 4 (mGluR4) [68]. Предшественником фолиглуракса являлось производное морфолина, известное как «соединение 40» (compound 40). Его высокую активность и селективность в отношении mGluR подтипа 4 наблюдали на клеточной линии НЕК 293, полученной из эмбриональных почек человека [69]. У мышей соединение 40 в диапазоне доз от 3 до 30 мг/кг устраняло катаlepsию, индуцированную галоперидолом [69]. У крыс с билатеральным повреждением дофаминергических нейронов, вызванным 6-ГД, это соединение повышало спонтанную и нестереотипичную активность, а также частоту стоек. Сочетание соединения 40 с леводопой у таких животных позволило уменьшить дозу последней на 70%, поддерживая противопаркинсонический эффект на прежнем уровне [69].

Несмотря на то, что активность *in vitro* у фолиглуракса была несколько ниже ($EC_{50} = 79$ нМ против 46 нМ) по сравнению с соединением 40, он имел большую биодоступность при приеме внутрь и лучше проникал через ГЭБ [69]. Авторы исследования связывают эти изменения с введением в молекулу морфолинового фрагмента, поскольку при замене его на 4-(диметиламино)пиперидин, близкий к нему по структуре амид, остаток мочевины или пиридина, способность вещества проникать в ткани мозга резко снижалась. При пероральном приеме концентрация фолиглуракса в мозге тесно коррелировала с плазменной концентрацией и, в зависимости от дозы, превышала ее в 6–13,5 раз [69].

У крыс, подвергнутых воздействию 6-ГД, одновременное введение фолиглуракса и субтерапевтических доз леводопы приводило к полной компенсации дефицита двигательной активности [69]. Комбинация фолиглуракса и леводопы дозозависимо уменьшала выраженность брадикинезии, тремора, ригидности и постуральной недостаточности у макак с паркинсонизмом, вызванным 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП). При этом фолиглуракс продемонстрировал эффективность как при нарушениях, характерных для болезни Паркинсона, так и при ЛИД, что потенциально расширяет возможности его применения [70].

Клиническое исследование I фазы (NCT04002895), проведенное Prexton Therapeutics (Швейцария) на шести здоровых добровольцах, показало, что фолиглуракс в дозе 80 мг обладает хорошей переносимостью и удовлетворительным фармакокинетическим профилем [71].

В настоящий момент эффективность, безопасность и переносимость этого производного морфолина оцениваются в одном клиническом исследовании I фазы (NCT04175132) и одном – IIа фазы (NCT03162874) [72, 73]. Первое посвящено изучению связывания олиглуракса с mGluR4-рецепторами в тканях мозга при его приеме внутрь в форме капсул в дозах от 20 до 240 мг здоровыми добровольцами и в дозах от 20 до 160 мг – пациентами с болезнью Паркинсона. Целью исследования IIа фазы AMBLED является оценка возможности применения олиглуракса для коррекции ЛИД, а также феномена «истощения» эффекта дозы леводопы [73].

2.4. ТОЗАДЕНАНТ

Тозаденант (SYN115) является селективным антагонистом A_{2A}-аденозиновых рецепторов, которые в большом количестве расположены, совместно с D₂- и D₃-дофаминовыми рецепторами, на стриопаллидарных нейронах. Известно, что стимуляция A_{2A}-рецепторов приводит к их гетеродимеризации с D₂-рецепторами и активации так называемого «непрямого» пути от стриатума к таламусу, проходящего через базальные ганглии. Вещества, блокирующие A_{2A}-рецепторы, таким образом облегчают дофаминергическую передачу и способствуют нормализации моторной функции при БП [21, 74].

Показано, что тозаденант обладает синергизмом с радипродилом – антагонистом NMDA-рецепторов подтипа NR_{2B} [75]. У крыс с 6-ГД-моделью БП комбинация тозаденант + радипродил (30 мг/кг + 1, 2 или 3 мг/кг) увеличивала подвижность, при этом не приводя к развитию дискинезии [76]. Аналогичные результаты были получены в исследовании на обыкновенных мармозетках. Что характерно, в этом случае комбинация тозаденант + радипродил (150 мг/кг + 2 мг/кг) обладала более выраженным и продолжительным эффектом, нежели леводопа в дозе 8 мг/кг [77].

Оценке эффективности и безопасности тозаденанта у человека посвящены восемь клинических исследований [78]. Тозаденант продемонстрировал высокую эффективность как при использовании в качестве средства монотерапии, так и в сочетании с леводопой. Количество баллов по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS) у пациентов с БП было на 12% ниже в группе, получавшей тозаденант, и на 20% ниже – в группе, получавшей тозаденант + леводопу (по сравнению с плацебо). Скорость постукивания пальцами была на 5% выше в группе тозаденанта, нежели в группе плацебо [79]. У пациентов с БП и ЛИД, получавших 120 и 180 мг тозаденанта два раза в день, наблюдали уменьшение средней продолжительности периодов «выключения» (off-time) и увеличение периодов «включения» (on-time) по сравнению с группой плацебо. Прием препарата в дозе 60 мг два раза в день не был эффективен, а 180 мг два раза в день – сопровождался повышенной частотой возникновения нежелательных эффектов [80]. Неудовлетворительная переносимость тозаденанта (см. раздел «Безопасность производных морфолина») стала причиной отказа от дальнейших исследований.

2.5. PRE-084

Производное морфолина PRE-084 является селективным агонистом σ-рецепторов с широким спектром фармакологической активности. Для него показано наличие не только противопаркинсонического [22], но и ноотропного [28, 82], антидепрессивного [83], противокашлевого [84], кардио-

протекторного [85] и других эффектов. Внутриклеточные рецепторы σ1 участвуют в регуляции чрезвычайно большого количества клеточных процессов [86], и молекулярные основы действия PRE-084 в настоящее время не определены однозначно. Francardo V, et al. показали, что противопаркинсонический эффект PRE-084 реализуется путем подавления процесса нейровоспаления, повышения продукции дофамина и серотонина, стимуляции дофаминергической иннервации стриатума, а также повышения выживаемости нейронов черной субстанции. При хроническом введении данного соединения в дозе 0,3 мг/кг/день у мышей с 6-ГД-моделью БП постепенно восстанавливался уровень дофамина и уменьшалась выраженность двигательных нарушений [22].

3. ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Производное морфолина WIN 55,212-2 продемонстрировало эффективность при использовании в условиях глобальной и фокальной ишемии головного мозга. Известно, что в патогенезе ишемического инсульта важную роль играет нарушение структурной целостности и повышение проницаемости ГЭБ [87]. В эксперименте, проведенном Chi O, et al., WIN 55,212-2 путем активации CB₁-рецепторов повышал резистентность ГЭБ на ранних стадиях фокальной церебральной ишемии, вызванной окклюзией средней мозговой артерии [88]. Авторы исследования полагают, что этот эффект мог быть обусловлен несколькими молекулярными механизмами, среди которых активация калиевых каналов в мембранах нейронов, снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция и уменьшение проявлений эксайтотоксичности, опосредованной NMDA-рецепторами [88, 89].

Нейропротекторное действие WIN 55,212-2 наблюдали Martínez-Orgado J, et al., вводя его новорожденным крысам, подвергнутым асфиксии в атмосфере 100% азота после перевязки левой общей сонной артерии. У крысят, получивших исследуемое соединение вскоре после прекращения периода гипоксии/ишемии, по данным гистоморфологического анализа, наблюдали значительно меньшие по объему и выраженности повреждения нейронов гиппокампа и коры обоих полушарий [90]. У плодов ягнят с внутриутробной гипоксией и ишемией мозга данное производное морфолина в значительной мере уменьшало проявления митохондриальной дисфункции в нейронах коры, базальных ядер, таламуса и гипоталамуса, гиппокампа, моста и мозжечка, а также предотвращало их апоптоз [91].

В условиях неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии у недельных крысят применение WIN 55,212-2 позволило значительно уменьшить объем инфаркта, выраженность цитотоксического отека мозга, а также деформацию ипсилатерального полушария [92], что является характерной чертой данной патологии [93]. На фоне ежедневного двукратного введения WIN 55,212-2 у таких крысят отмечали ускорение регенерации белого вещества, активацию дифференцировки нейробластов, увеличение числа клеток-предшественников олигодендроцитов и активацию их пролиферации [94]. WIN 55,212-2 также предупреждал гибель и поддерживал популяцию предшественников олигодендроцитов в зоне пенумбры у крыс, подвергнутых перманентной окклюзии средней мозговой артерии [95].

Дальнейшие исследования показали, что механизм действия этого соединения основан главным образом на инги-

бироваии пролиферации и хемотаксиса микроглиальных клеток в ишемизированных областях и зоне пенумбры, что препятствует развитию нейровоспалительной реакции в острый период инсульта [26]. WIN 55,212-2 был также эффективен при профилактическом приеме в течение 1–5 дней до индукции фокальной церебральной ишемии у крыс. В качестве вероятного дополнительного механизма действия WIN 55,212-2, имевшего место в данном случае, Hu B, et al. была предложена активация сигнального пути киназ, регулируемых внеклеточным сигналом (ERK) [96].

Нейропротекторная активность данного производного морфолина наблюдали и в условиях глобальной ишемии головного мозга. WIN 55,212-2 увеличивал выживаемость нейронов при введении за 40 минут до двусторонней окклюзии мозговых артерий у крыс. При этом в диапазоне доз до 1 мг/кг эффект вещества носил дозозависимый характер, однако введение больших доз приводило, напротив, к его снижению [97]. Показано, что влияние WIN 55,212-2 на течение и исход глобальной ишемии мозга реализуется, кроме прочего, путем индукции гипотермии за счет сдвига установочной точки температурного гомеостаза, и этим может быть обусловлено до половины всего его нейропротекторного эффекта [98].

4. БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

В настоящее время возможность использования природных и синтетических каннабиноидов для оказания лекарственной помощи больным боковым амиотрофическим склерозом (БАС) является предметом обсуждения [99]. Наибольшее внимание исследователи уделяют способности соединений этой группы подавлять нейровоспалительные [100] и эксайтотоксические реакции [101], которые признаны важными звеньями патогенеза БАС [102].

Агонист СВ₁- и СВ₂-каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 значительно замедлял прогрессирование симптомов БАС у мышей линии hSOD-G93A [23]. Для них характерна экспрессия мутантной изоформы супероксиддисмутазы-1 (СОД-1) – фермента, с нарушениями функции которого ассоциировано накопление нейротоксичных белковых агрегатов в клетках при БАС [103]. У таких мышей, получавших WIN 55,212-2 внутривентриально в дозе 5 мг/кг в течение месяца с момента появления первых симптомов, количество функционально активных мотонейронов было на 42% выше, чем у животных, не получавших лечения. Кроме этого, у них отмечали увеличение работоспособности и снижение степени атрофии мышц задних конечностей [23]. Несмотря на это, WIN 55,212-2 не увеличивал продолжительность жизни мышей, которая при этой патологии в среднем составляет около 4,5 месяцев. Напротив, нокаут гена, кодирующего СВ₂-рецептор, был ассоциирован с увеличением продолжительности жизни животных в среднем на 15 дней. Хотя механизм действия WIN 55,212-2 при БАС на сегодняшний день неизвестен, предполагается, что он связан с активацией СВ₂-рецепторов [23].

Manisco R, et al. обнаружили улучшение двигательной функции и выживаемости мотонейронов у мышей с моделью БАС на фоне применения PRE-084 – селективного агониста σ_1 -рецепторов. У мышей, получавших 0,25 мг/кг PRE-084 ежедневно, начиная с двухмесячного возраста, отмечали уменьшение микроглиальной активации и внутриклеточной концентрации ионов кальция, регулируемой NMDA-рецеп-

торами. Благодаря этому продолжительность жизни увеличилась более чем на 15%, а двигательная функция сохранялась значительно дольше по сравнению с контрольной группой [104].

У «танцующих мышей» (wobbler mice), характеризующихся развитием спонтанной нейродегенерации, применение PRE-084 в дозе 0,25 мг/кг три раза в неделю на протяжении двух месяцев обеспечивало значительное увеличение числа жизнеспособных мотонейронов и, как следствие, двигательной активности и силы хвата. Одновременно с этим наблюдали уменьшение выраженности реактивного астроглиоза и активации микроглии [105].

5. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Еще одним нейродегенеративным заболеванием, эффективность в лечении которого продемонстрировал WIN 55,212-2, является рассеянный склероз [24]. У мышей с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом – общепринятой моделью РС [106] – WIN 55,212-2 уменьшал тремор и спастичность хвоста и конечностей спустя десять минут после внутривентриального введения. На основании данных, полученных при превентивном введении мышам селективных антагонистов каннабиноидных рецепторов, авторы исследования предположили, что в данном случае ведущим механизмом действия WIN 55,212-2 является активация СВ₁-рецепторов [24].

6. ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА

PRE-084 (σ_1 -агонист) в исследовании *in vitro* продемонстрировал потенциальную эффективность для лечения хорей Гентингтона – наследственного нейродегенеративного заболевания, характеризующегося наличием мутации гена, кодирующего белок гентингтин [25]. В культуре нейронов РС6.3 PRE-084 активировал сигнальный путь транскрипционного фактора NF- κ B, регуляция которого была нарушена вследствие присутствия мутантных молекул гентингтина. Это приводило к повышению продукции факторов антиоксидантной защиты клеток и увеличению их выживаемости. Другим важным эффектом PRE-084 было повышение экспрессии кальпастина – естественного ингибитора протеолитических ферментов кальпаинов [25], активация которых признана маркером развития нейродегенеративного процесса [107].

7. ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФОЛИНА С НООТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

7.1. CX717

CX717 является представителем класса ноотропных средств под названием ампакины. В основе его действия лежит аллостерическая активация рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторов), ведущая к усилению возбуждающих эффектов глутамата [108].

Экспериментально подтверждено, что данное производное морфолина улучшает рабочую память у животных. У макак-резусов, предварительно подвергнутых депривации сна, CX717 восстанавливал способность к решению задач на отсроченное приведение в соответствие с образцом (delayed match-to-sample task) и даже повышал ее в сравнении с контрольной группой. У животных, получавших это соединение,

отмечалась нормализация электрической активности мозга, а также увеличение скорости метаболизма глюкозы в префронтальной и дорсальной префронтальной коре [27].

Высказано предположение, что одним из механизмов действия CX717 является увеличение частоты импульсации клеток гиппокампа, отвечающих за решение пространственных задач. Депривация сна у крыс приводила к снижению высвобождения кальция из внутриклеточных депо в нейронах гиппокампа, однако CX717 восстанавливал его концентрации до нормальных значений [109].

Ноотропные эффекты CX717 на сегодняшний день не удалось воспроизвести в клинических исследованиях. У здоровых добровольцев, проходивших через симуляцию работы в ночную смену, снижался уровень внимания и работоспособности и ухудшалось эмоциональное состояние, несмотря на прием 200, 400 или 1000 мг CX717 внутрь перед каждой сменой [110]. Тем не менее, в дозе 1000 мг это соединение значительно сокращало продолжительность 4-й фазы медленного сна, что может говорить о целесообразности использования более высоких доз [111]. CX717 в дозах 200 и 800 мг также не продемонстрировал эффективности в клиническом исследовании, посвященном возможностям лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у взрослых [112].

7.2. A-349,821

Производное морфолина A-349,821 представляет собой высокоактивный антагонист [113] (по другим данным – инверсный агонист [114]) гистаминовых рецепторов. В экспериментах *in vitro* установлено, что это соединение обладает высокой селективностью в отношении H₃-подтипа рецепторов и практически не имеет сродства к H₁, H₂- и H₄-подтипам [115].

A-349,821 улучшал когнитивные способности крысят со спонтанной гипертензией – основного модельного объекта для воспроизведения СДВГ [116]. Влияние данного производного морфолина в дозе 1 мг/кг на результаты крысят в тесте на пассивное избегание (*inhibitory avoidance test*) было сопоставимо по выраженности с эффектом H₃-антагониста/инверсного агониста ципроксифана в дозе 3 мг/кг. При этом у крысят не наблюдалось увеличения спонтанной двигательной активности, что говорит об отсутствии у A-349,821 выраженной психостимулирующей активности, характерной, например, для метилфенидата [115, 117].

7.3. PRE-084

Агонист σ₁-рецепторов PRE-084 обладает, среди прочего, умеренно выраженной ноотропной активностью. К наиболее вероятным в данном случае механизмам действия этого соединения относят ингибирующее влияние на глутаматергическую [28] и M-холинергическую передачу [118], а также активность потенциалзависимых кальциевых каналов [119] и кальциевую передачу между эндоплазматическим ретикуломом и митохондриями [86]. Согласно О. Воробьевой, агонисты σ₁-рецепторов, к которым относится PRE-084, выступают в качестве активаторов цикла трикарбоновых кислот, продукции аденозинтрифосфата и аксонального роста, а также уменьшают высвобождение норадреналина и ГАМК [120]. Определенная степень аффинности к этому подтипу рецепторов обнаружена у таких препаратов, как амантадин [121], ривастигмин [122] и донепезил [123].

PRE-084 существенно улучшал пространственную память у мышей, подвергнутых действию дизоципина, а также компенсировал мнестический дефицит, индуцированный ганглиоблокатором мекамиламином (но не скополамином) [28]. PRE-084 также улучшал динамику пространственного обучения у пожилых (двухлетних) крыс [82].

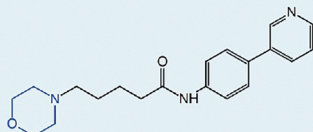
8. ПРОИЗВОДНЫЕ АЛЛИЛМОРФОЛИНА

Одной из новых групп производных морфолина являются хромонсодержащие аллилморфолины, полученные и описанные Chernov N, et al. в 2018 году. В эксперименте *in vitro* было показано, что соединения данной группы оказывают ингибирующее влияние на ферменты ацетил- и бутирилхолинэстеразу, а также являются антагонистами NMDA-рецепторов [124]. Воздействие на данные фармакологические мишени может положительно влиять на течение ишемических [125] и травматических заболеваний головного мозга [126], нейродегенеративных заболеваний [40, 127], а также энцефалопатий различной этиологии [128]. Фармакологические свойства *in vivo* хромонсодержащих аллилморфолинов на сегодняшний день не изучены и представляют интерес для дальнейших исследований.

Общие сведения о фармакологической активности производных морфолина *in vitro* и *in vivo* приведены в табл. 1.

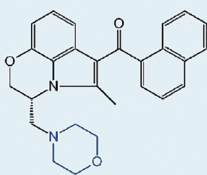
Фармакологические эффекты различных производных морфолина
Pharmacological activity of several known morpholine derivatives

Табл. 1.
Tabl. 1.

№	Моделируемая патология	Модель	Модельный объект	Положительные эффекты	Ссылки
1.	WAY-317538 (SEN12333)			5-морфолин-4-илпентановой кислоты (4-пиридин-3-илфенил)амид	

Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

1.1.	Болезнь Альцгеймера	Скополамин-, дизоцилпин-индуцированная амнезия	Крысы	улучшение краткосрочной памяти	[18]
		Поражение квискаловой кислотой	Крысы	уменьшение когнитивного дефицита увеличение числа холинергических нейронов улучшение их морфологии	[31] [31]
2.	WIN 55,212-2			<p>(R)-(+)-[2,3-дигидро-5-метил-3-(4-морфолинилметил)пирроло[1,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-ил]-1-нафталинилметанон</p> <p>(в виде мезилата)</p>	
2.1.	Болезнь Альцгеймера	Поражение β-амилоидом	Астроциты коры крыс	уменьшение концентраций провоспалительных факторов снижение активности СОД	[38]
		-	Клетки микроглии линий №13 и BV-2	уменьшение активации снижение продукции провоспалительных факторов	[39]
		Глутаматная эксайтотоксичность	Нейроны гиппокампа крыс	снижение внутриклеточной концентрации Ca ²⁺	[41]
			Гранулярные клетки зубчатой извилины крыс		[42]
		Трансгенные APP-мыши		нормализация реактивности стенок церебральных сосудов увеличение экспрессии белков цитоскелета стимуляция его реорганизации увеличение числа межнейронных связей стабилизация синаптической передачи повышение пластичности ЦНС	[43] [44]
2.2.	Болезнь Паркинсона	Поражение ингибитором синтазы протеасом (PSI)	Дофаминергические нейроны линии PC12	предупреждение протеасомальной дисфункции и накопления α-синуклеина и паркина	[51]
		Поражение МФТП	Мыши	уменьшение активации микроглии уменьшение моторных нарушений	[54]
		Первичная генерализованная дистония	Мутантные сирийские хомячки	антидистонический эффект	[52]


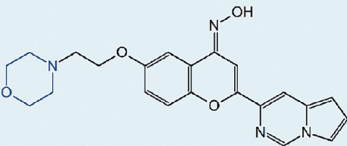
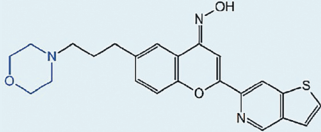
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

2.3	Гипоксия и ишемия головного мозга	-	Крысы	снижение частоты импульсации нейронов черной субстанции при электростимуляции стриатума	[53]
		Поражение хинолиновой кислотой	Крысы	ингибирование эксайтотоксических реакций	[55]
		Поражение 6-ГД	Крысы	замедление дегенерации нигростриарных нейронов	[59]
		Поражение резерпином	Крысы	уменьшение активности протеинкиназы А коррекция ЛИД	[60, 61]
		-	Крысы	коррекция ЛИД	[62]
		-	Пирамидные нейроны	уменьшение частоты возбуждающих постсинаптических потенциалов	[89]
		Гипоксия и депривация глюкозы	Корковые нейроны крыс	повышение жизнеспособности	[97]
		Перевязка левой общей сонной артерии и азотная асфиксия	Новорожденные крысята	сохранение жизнеспособности нейронов гиппокампа и коры	[90]
		Временная перевязка левой сонной артерии	Недельные крысята	уменьшение зоны инфаркта снижение выраженности отека мозга предупреждение деформации ипсилатерального полушария	[92]
		Временная окклюзия СМА	Недельные крысята	ускорение регенерации белого вещества активация дифференцировки и пролиферации нейробластов и олигодендроцитов	[94]
		Временная окклюзия СМА	Недельные крысята	ингибирование активации и хемотаксиса микроглии предупреждение развития нейровоспаления	[26]
		Перманентная окклюзия СМА	Крысы	активация сигнального пути ERK превенция ишемического поражения мозга	[96]
		Временная двусторонняя окклюзия общих сонных артерий на фоне гипотензии	Крысы	индукция гипотермии уменьшение зоны инфаркта снижение проницаемости ГЭБ	[98]
	Крысы	сохранение жизнеспособности предшественников олигодендроцитов в зоне пенумбры	[95]		
	Крысы	уменьшение зоны инфаркта индукция гипотермии повышение жизнеспособности нейронов поля CA1 гиппокампа	[97]		
	Крысы	индукция гипотермии повышение жизнеспособности нейронов поля CA1 гиппокампа	[98]		

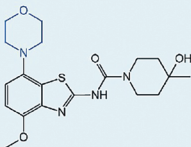
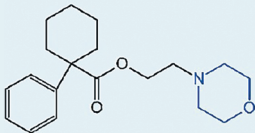
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

		Временная двусторонняя окклюзия наружных и общих сонных артерий	Крысы	повышение жизнеспособности нейронов гиппокампа	[97]
		Перевязка пупочного канатика	Плоды ягнят	предупреждение митохондриальной дисфункции и апоптоза нейронов коры, базальных ядер, таламуса, гипоталамуса, гиппокампа, моста и мозжечка	[91]
2.4.	БАС	Трансгенные hSOD-G93A-мыши		замедление гибели мотонейронов сохранение мышечной силы и работоспособности	[23]
2.5.	РС	Экспериментальный аллергический энцефаломиелит	Мыши	уменьшение тремора и спастичности хвоста и конечностей	[24]
3.	VU6004461			(S)-2-(фенилоксиметил)-4-((4-метокси-3-фтор)бензил)морфолин	
3.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Мыши	коррекция ЛИД	[67]
4.	Соединение 40			6-(2-морфолин-4-ил-этокси)-2-пирроло[1,2-с]пиримидин-3-илхромен-4-она оксим (в виде гидрохлорида)	
4.1.	Болезнь Паркинсона	Галоперидол-индуцированная катаlepsия	Мыши	нормализация двигательной активности	[69]
		Поражение 6-ГД	Крысы	повышение спонтанной и нестереотипичной активности увеличение частоты стоек	[69]
5.	Фолиглуракс (РХТ-002331)			6-(3-морфолин-4-илпропил)-2-тиено[3,2-с]пиримидин-6-илхромен-4-она оксим (в виде гидрохлорида)	
5.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Крысы	нормализация двигательной активности (в сочетании с леводопой)	[69]
		Поражение МФТП	Макаки	уменьшение брадикинезии, тремора, ригидности и постуральной недостаточности (в сочетании с леводопой) коррекция ЛИД	[70]

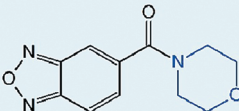
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

6.	Тозаденант (SYN115)		4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид			
6.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Крысы	уменьшение брадикинезии и нормализация двигательной активности (в сочетании с радипродилом)	[76]	
			Обыкновенные мармозетки			[77]
			Человек	уменьшение числа баллов по шкале UPDRS увеличение скорости постукивания пальцами уменьшение средней продолжительности периодов «выключения»	[79]	
		БП и ЛИД	Человек	увеличение средней продолжительности периодов «включения»	[80, 81]	
7.	PRE-084		4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид			
7.1.	Болезнь Паркинсона	Поражение 6-ГД	Мыши	подавление нейровоспаления повышение жизнеспособности нейронов черной субстанции увеличение продукции и восстановление резерва дофамина стимуляция дофаминергической иннервации стриатума нормализация двигательной активности	[22]	
7.2.	БАС	Трансгенные hSOD-G93A-мыши		уменьшение активации микроглии снижение внутриклеточной концентрации Ca ²⁺ повышение жизнеспособности мотонейронов сохранение двигательной функции увеличение продолжительности жизни	[104]	

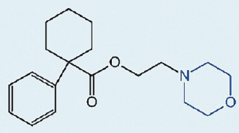
Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

				уменьшение активации микроглии уменьшение реактивного астроглиоза повышение жизнеспособности мотонейронов сохранение двигательной функции увеличение силы хвата активация сигнального пути NF-κB повышение продукции антиоксидантных факторов увеличение экспрессии кальпастина повышение жизнеспособности	[105]
7.3.	Хорея Гентингтона	«Танцующие мыши» (wobbler mice) Нейроны линии PC6.3			[25]
		Дизоцилпин-индуцированная амнезия	Мыши	улучшение пространственной памяти	[28]
7.4.	Когнитивный дефицит	Мекамиламин-индуцированная амнезия	Мыши	улучшение памяти повышение обучаемости	[28]
		Возрастные изменения	Пожилые крысы	улучшение пространственной памяти повышение обучаемости	[82]
8	CX717			5-(морфолин-4-карбонил)-2,1,3-бензоксадиазол	
8.1.	Когнитивный дефицит	Депривация сна	Крысы	нормализация внутриклеточной концентрации кальция увеличение частоты импульсации нейронов гиппокампа улучшение пространственной памяти	[109]
			Макаки-резусы	нормализация электрической активности мозга стимуляция метаболизма глюкозы в предклинье и дорсальной префронтальной коре улучшение краткосрочной и ассоциативной памяти	[27]

Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

9.	A-349,821				(4-(3-((R,R)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-пропокси)дифенил-4-ил)морфолин-4-илметанон
9.1.	СДВГ	Спонтанная гипертензия	Крысы-подростки	улучшение краткосрочной памяти повышение обучаемости	[115]

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА

Исследования на эмбрионах *Danio rerio* показали, что высокие дозы WIN 55,212-2 угнетают двигательную активность, сублетальные дозы обладают тератогенностью, а хроническое применение приводит к развитию толерантности [129]. Крысы, чьи матери получали 1 мг/кг WIN 55,212-2 ежедневно на протяжении всего периода беременности, рождались раньше срока (на 18-й день гестации вместо 22-го) и в меньшем количестве (5 шт. против 12), имели низкую массу тела и погибали в течение первых пяти дней с момента рождения. Отличительной особенностью у них было снижение выпрямительного рефлекса (righting reflex), характерного для новорожденных [130]. Детеныши крыс, получавших WIN 55,212-2 в дозе 0,5 мг/кг в аналогичном режиме, имели нормальные показатели при рождении, но в постнатальном периоде демонстрировали существенное снижение двигательной активности. По мнению авторов исследования, основной причиной этого явилось нарушение электрофизиологической активности клеток Пуркинье коры мозжечка [130].

Antonelli T, et al. показали, что хроническое введение WIN 55,212-2 в дозе 0,5 мг/кг беременным крысам не вызывало очевидных пороков развития у крысят, но приводило к уменьшению числа корковых нейронов, дисрегуляции глутаматергической передачи в коре и, как следствие, когнитивным и поведенческим нарушениям. В возрасте десяти дней такие крысы показывали неудовлетворительные результаты в хоминг-тесте (homing test) и слабо издавали ультразвуковые вокализации при отъеме у матери, а в возрасте 2,5 месяцев с большим трудом выполняли тест на активное избегание (active avoidance test), нежели здоровые особи [131].

Характерным побочным эффектом тозаденанта является ухудшение мозгового кровообращения. У пациентов с БП, получавших леводопу, тозаденант дозозависимо снижал интенсивность кровоснабжения медиодорсального ядра таламуса, среднего мозга, предклинья и поясной коры [21]. После того как в клиническом исследовании III фазы (NCT02453386) прием тозаденанта вызвал развитие агранулоцитоза, приведшего к сепсису и летальному исходу у пяти пациентов, его разработка была остановлена [132].

Выводы

Таким образом, на моделях различных неврологических заболеваний *in vitro* и *in vivo* установлено, что ряд произ-

водных морфолина обладает выраженной биологической активностью. У экспериментальных животных соединения данной группы снижают степень двигательных и когнитивных нарушений, замедляют процесс нейродегенерации, смягчают течение ишемического инсульта. Наиболее активные производные морфолина – WIN 55,212-2 и PRE-084 – демонстрируют эффективность сразу при нескольких различных патологиях.

Стоит отметить, что наибольшее число морфолинсодержащих соединений оказывают влияние на течение нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, БП, БАС, РС и ХГ. Только два соединения – CX717 и A-349,821 – демонстрируют в экспериментах исключительно ноотропную активность.

Механизмы действия производных морфолина установлены не до конца, однако имеющиеся данные показывают, что эти соединения обладают активностью в отношении широкого ряда фармакологических мишеней. К ним относятся различные подтипы ацетилхолиновых, гистаминовых, каннабиноидных, глутаматных, дофаминовых, аденозиновых и σ_7 -рецепторов, а также ферменты ацетил- и бутирилхолинэстеразы (рис. 2).

Отдельным вопросом, требующим тщательного изучения, является токсичность производных морфолина. Метаболизм соединений данной группы может быть затруднен ввиду того, что практически все они получены синтетическим путем и не имеют структурных аналогов природного происхождения. Именно высокая токсичность тозаденанта стала причиной прекращения его клинических испытаний в качестве противопаркинсонического средства. В настоящее время близятся к завершению два клинических исследования, посвященных оценке эффективности и безопасности олигуракса – другого морфолинсодержащего соединения, также обладающего противопаркинсоническим действием.

Наличие у производных морфолина выраженной активности в отношении множества фармакологических мишеней делает их перспективной экспериментальной группой средств для лечения целого ряда заболеваний нервной системы. В то же время данные, характеризующие особенности их фармакокинетики, а также возможного токсического влияния на организм, на настоящий день весьма ограничены. Для оценки возможности использования производных морфолина в клинической практике необходимо дальнейшее изучение их фармакологических свойств.

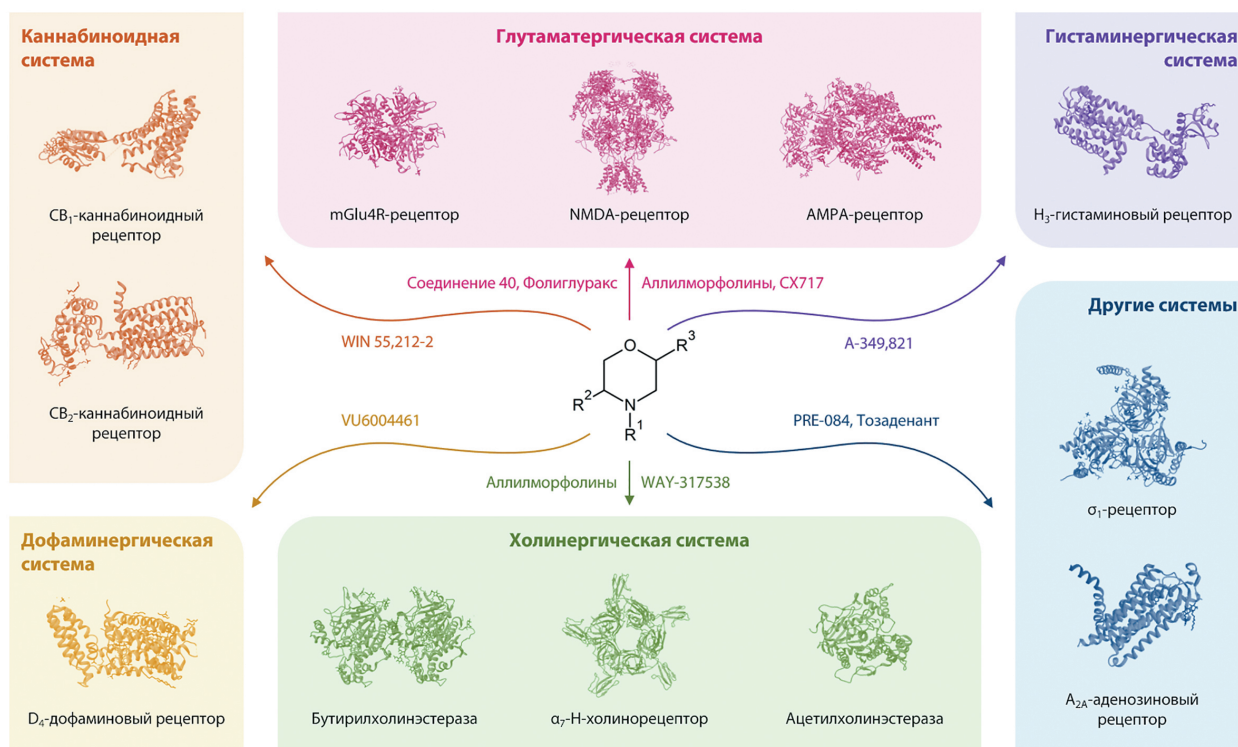


Рис. 2. Основные фармакологические мишени производных морфолина
 Fig. 2. Main pharmacological targets of morpholine derivatives

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 10 ведущих причин смерти в мире // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – 2018. – 24 мая. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 09.02.2020).
2. Feigin V, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019; 18 (5): 459-80. DOI:10.1016/s1474-4422(18)30499-x.
3. Самородская, И. В. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период / И. В. Самородская [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т. 80. – №2. – С. 30-37.
4. Таппахов, А. А. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России / А. А. Таппахов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 151-159.
5. Здравоохранение в России. 2017 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат) ; [редколлегия: А. Е. Суринов (пред.) [и др.]] – Москва : Росстат, 2017. – 170 с.
6. Литвинова, М. А. Инсульт: современные тенденции развития и профилактическая работа врача / М. А. Литвинова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – №9. – С. 20-23.
7. Мухамедьяров, М. А. Периферическая дисфункция как один из механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний / М. А. Мухамедьяров [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – Т. 10. – №4. – С. 8-14.
8. Эксперт: рост нейродегенеративных болезней в России может достичь 56% к 2030 году. // ТАСС [сайт]. – 2019. – 12 апр. – URL: <https://tass.ru/obschestvo/6350501> (дата обращения: 09.02.2020).
9. 10 фактов о деменции // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – 2017. – апр. – URL: <https://www.who.int/features/factfiles/dementia/ru/> (дата обращения: 09.02.2020).
10. Sosa-Ortiz A, Acosta-Castillo I, Prince M. Epidemiology of Dementias and Alzheimer’s Disease. *Arch Med Res*. 2012; 43 (8): 600-8. DOI:10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
11. Васенина, Е. Е. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями / Е. Е. Васенина, О. С. Левин, А. Г. Сонин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т. 117. – №6-2. – С. 87-95.
12. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2006; 68 (5): 384-6. DOI:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
13. Garner J. The Significance of Meaning: Why Do Over 90% of Behavioral Neuroscience Results Fail to Translate to Humans, and What Can We Do to Fix It? *ILAR J*. 2014; 55 (3): 438-56. DOI:10.1093/ilar/ilu047.

14. van der Worp H, Howells D, Sena E, et al. Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? *PLoS Med.* 2010; 7 (3): e1000245. DOI:10.1371/journal.pmed.1000245.
15. Lin C, Huang P, Lu C, Wu R, Hu W, Wang J. Polygonapholine, an alkaloid with a novel skeleton, isolated from *Polygonatum alte-lobatum*. *Tetrahedron.* 1997; 53 (6): 2025-8. DOI:10.1016/S0040-4020(96)01165-9.
16. Bobzin S, Faulkner D. Aromatic alkaloids from the marine sponge *Chelonaplysilla* sp. *J Org Chem.* 1991; 56 (14): 4403-7. DOI:10.1021/jo00014a015.
17. Ciminiello P, Dell'Aversano C, Fattorusso E, et al. Oxazinin-1,-2 and -3 – A Novel Toxic Compound and Its Analogues from the Digestive Glands of *Mytilus galloprovincialis*. *European J Org Chem.* 2001; 2001 (1): 49-53. DOI:10.1002/1099-0690(200101)2001:1<49::aid-ejoc49>3.0.co;2-7.
18. Haydar S, Ghiron C, Bettinetti L, et al. SAR and biological evaluation of SEN12333/WAY-317538: Novel alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17 (14): 5247-58. DOI:10.1016/j.bmc.2009.05.040.
19. Eikelenboom P, van Gool W. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2004; 111 (3): 281-294. DOI:10.1007/s00702-003-0055-1.
20. Ferraro L. The Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 Regulates Glutamate Transmission in Rat Cerebral Cortex: an In Vivo and In Vitro Study. *Cerebral Cortex.* 2001; 11 (8): 728-33. DOI:10.1093/cercor/11.8.728.
21. Black K, Koller J, Campbell M, Gusnard D, Bandak S. Quantification of Indirect Pathway Inhibition by the Adenosine A2a Antagonist SYN115 in Parkinson Disease. *Journal of Neuroscience.* 2010; 30 (48): 16284-92. DOI:10.1523/jneurosci.2590-10.2010.
22. Francardo V, Bez F, Wieloch T, Nissbrandt H, Ruscher K, Cenci M. Pharmacological stimulation of sigma-1 receptors has neurorestorative effects in experimental parkinsonism. *Brain.* 2014; 137 (7): 1998-2014. DOI:10.1093/brain/awu107.
23. Bilslund L, Dick J, Pryce G, et al. Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. *The FASEB Journal.* 2006; 20 (7): 1003-5. DOI:10.1096/fj.05-4743fje.
24. Baker D, Pryce G, Croxford J, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000; 404 (6773): 84-7. DOI:10.1038/35003583.
25. Hyrskyluoto A, Pulli I, Tömqvist K, Huu Ho T, Korhonen L, Lindholm D. Sigma-1 receptor agonist PRE084 is protective against mutant huntingtin-induced cell degeneration: involvement of calpastatin and the NF- κ B pathway. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (5): e646-e646. DOI:10.1038/cddis.2013.170.
26. Fernández-López D, Faustino J, Derugin N, et al. Reduced infarct size and accumulation of microglia in rats treated with WIN 55,212-2 after neonatal stroke. *Neuroscience.* 2012; 207: 307-15. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.01.008.
27. Porrino L, Daunais J, Rogers G, Hampson R, Deadwyler S. Facilitation of Task Performance and Removal of the Effects of Sleep Deprivation by an Ampakine (CX717) in Nonhuman Primates. *PLoS Biol.* 2005; 3 (9): e299. doi:10.1371/journal.pbio.0030299.
28. Maurice T, Su T, Parish D, Nabeshima T, Privat A. PRE-084, a σ selective PCP derivative, attenuates MK-801-induced impairment of learning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1994; 49 (4): 859-69. DOI:10.1016/0091-3057(94)90235-6.
29. Aracava Y, Pereira E, Maelicke A, Albuquerque E. Memantine Blocks $\alpha 7^*$ Nicotinic Acetylcholine Receptors More Potently Than N-Methyl-D-aspartate Receptors in Rat Hippocampal Neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004; 312 (3): 1195-205. DOI:10.1124/jpet.104.077172.
30. Gaviraghi G, Ghiron C, Bothmann H, Roncarati R, Terstappenn G. Modulators of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors and Therapeutic Uses Thereof. Republic of Korea patent KR20077001304. 2007 Jan 18.
31. Roncarati R, Scali C, Comery T, et al. Procognitive and Neuroprotective Activity of a Novel $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist for Treatment of Neurodegenerative and Cognitive Disorders. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2009; 329 (2): 459-68. DOI:10.1124/jpet.108.150094.
32. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2002; 421 (6921): 384-8. DOI:10.1038/nature01339.
33. Suzuki T, Hide I, Matsubara A, et al. Microglial $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role. *J Neurosci Res.* 2006; 83 (8): 1461-70. DOI:10.1002/jnr.20850
34. D'Ambra T, Estep K, Bell M, et al. Conformationally restrained analogs of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992; 35 (1): 124-35. DOI:10.1021/jm00079a016.
35. Bell M, D'Ambra T, Kumar V, et al. Antinociceptive (aminoalkyl) indoles. *J Med Chem.* 1991; 34 (3): 1099-110. DOI:10.1021/jm00107a034.
36. Frost J, Dart M, Tietje K, et al. Indol-3-yl-tetramethylcyclopropyl Ketones: Effects of Indole Ring Substitution on CB2 Cannabinoid Receptor Activity. *J Med Chem.* 2008; 51 (6): 1904-12. DOI:10.1021/jm7011613.
37. Jiménez-Jiménez F, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Jabbour-Wadli H. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología.* 2006; 42 (07): 419. DOI:10.33588/m.4207.2005225.
38. Aguirre-Rueda D, Guerra-Ojeda S, Aldasoro M, et al. WIN 55,212-2, Agonist of Cannabinoid Receptors, Prevents Amyloid $\beta 1-42$ Effects on Astrocytes in Primary Culture. *PLoS ONE.* 2015; 10 (4): e0122843. DOI:10.1371/journal.pone.0122843.
39. Martín-Moreno A, Reigada D, Ramírez B, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol.* 2011; 79 (6): 964-73. DOI:10.1124/mol.111.071290.

40. Parsons C, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology*. 2007; 53 (6): 699-723. DOI:10.1016/j.neuropharm.2007.07.013.
41. Zhuang S, Bridges D, Grigorenko E, et al. Cannabinoids produce neuroprotection by reducing intracellular calcium release from ryanodine-sensitive stores. *Neuropharmacology*. 2005; 48 (8): 1086-96. DOI:10.1016/j.neuropharm.2005.01.005.
42. Koch M, Kreutz S, Böttger C, et al. The cannabinoid WIN 55,212-2-mediated protection of dentate gyrus granule cells is driven by CB1 receptors and modulated by TRPA1 and Cav2.2 channels. *Hippocampus*. 2011; 21 (5): 554-64. DOI:10.1002/hipo.20772.
43. Navarro-Dorado J, Villalba N, Prieto D, et al. Vascular Dysfunction in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease: Effects of CB1R and CB2R Cannabinoid Agonists. *Front Neurosci*. 2016; 10. DOI:10.3389/fnins.2016.00422.
44. Tagliaferro P, Javier Ramos A, Onaivi E, Evrard S, Lujilde J, Brusco A. Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Brain Res*. 2006; 1085 (1): 163-76. DOI:10.1016/j.brainres.2005.12.089.
45. Mouro F, Ribeiro J, Sebastião A, Dawson N. Chronic, intermittent treatment with a cannabinoid receptor agonist impairs recognition memory and brain network functional connectivity. *J Neurochem*. 2018; 147 (1): 71-83. DOI:10.1111/jnc.14549.
46. Candelaria-Cook F, Hamilton D. Chronic cannabinoid agonist (WIN 55,212-2) exposure alters hippocampal dentate gyrus spine density in adult rats. *Brain Res*. 2014; 1542: 104-10. DOI:10.1016/j.brainres.2013.10.039.
47. More S, Choi D. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener*. 2015; 10 (1). DOI:10.1186/s13024-015-0012-0.
48. Anderson L, Anderson J, Chase T, Walters J. The cannabinoid agonists WIN 55,212-2 and CP 55,940 attenuate rotational behavior induced by a dopamine D1 but not a D2 agonist in rats with unilateral lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Res*. 1995; 691 (1-2): 106-14. DOI:10.1016/0006-8993(95)00645-7.
49. Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Movement Disorders*. 2015; 30 (3): 313-27. DOI:10.1002/mds.26142.
50. Fanarioti E, Mavrikaki M, Panagis G, Mitsacos A, Nomikos G, Giompres P. Behavioral and Neurochemical Changes in Mesostriatal Dopaminergic Regions of the Rat after Chronic Administration of the Cannabinoid Receptor Agonist WIN55,212-2. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 18 (6). DOI:10.1093/ijnp/pyu097.
51. Jeon P, Yang S, Jeong H, Kim H. Cannabinoid receptor agonist protects cultured dopaminergic neurons from the death by the proteasomal dysfunction. *Anat Cell Biol*. 2011; 44 (2): 135. DOI:10.5115/acb.2011.44.2.135.
52. Richter A, Löscher W. (+)-WIN 55,212-2, a novel cannabinoid receptor agonist, exerts antidystonic effects in mutant dystonic hamsters. *Eur J Pharmacol*. 1994; 264 (3): 371-7. DOI:10.1016/0014-2999(94)00490-0.
53. Miller A, Walker J. Effects of a cannabinoid on spontaneous and evoked neuronal activity in the substantia nigra pars reticulata. *Eur J Pharmacol*. 1995; 279 (2-3): 179-85. DOI:10.1016/0014-2999(95)00151-a.
54. Price D, Martínez A, Seillier A, et al. WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2009; 29 (11): 2177-86. DOI:10.1111/j.1460-9568.2009.06764.x.
55. Pintor A, Tebano M, Martire A, et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 attenuates the effects induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuropharmacology*. 2006; 51 (5): 1004-12. DOI:10.1016/j.neuropharm.2006.06.013.
56. Пчелина, С. Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона / С.Н. Пчелина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – Т. 5. – № 4. – С. 46-51.
57. Zhang L, Chang M, Li H, et al. Proteomic changes of PC12 cells treated with proteasomal inhibitor PSI. *Brain Res*. 2007; 1153: 196-203. DOI:10.1016/j.brainres.2007.03.073.
58. Fox S, Kellett M, Moore A, Crossman A, Brotchie J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Movement Disorders*. 2001; 17 (1): 145-9. DOI:10.1002/mds.1280.
59. García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos J, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res*. 2007; 1134: 162-70. DOI:10.1016/j.brainres.2006.11.063.
60. Martínez A, Macheda T, Morgese M, Trabace L, Giuffrida A. The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases L-DOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats. *Neurosci Res*. 2012; 72 (3): 236-42. DOI:10.1016/j.neures.2011.12.006.
61. Morgese M, Cassano T, Cuomo V, Giuffrida A. Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Role of CB1 and TRPV1 receptors. *Exp Neurol*. 2007; 208 (1): 110-9. DOI:10.1016/j.expneurol.2007.07.021.
62. Segovia G, Mora F, Crossman A, Brotchie J. Effects of CB1 cannabinoid receptor modulating compounds on the hyperkinesia induced by high-dose levodopa in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003; 18 (2): 138-49. DOI:10.1002/mds.10312.
63. Carroll C, Zeissler M, Hanemann C, Zajicek J. Δ9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012; 38 (6): 535-47. DOI:10.1111/j.1365-2990.2011.01248.x.
64. Maneuf Y, Crossman A, Brotchie J. The Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 Reduces D2, but Not D1, Dopamine Receptor

- Mediated Alleviation of Akinesia in the Reserpine-Treated Rat Model of Parkinson's Disease. *Exp Neurol.* 1997; 148 (1): 265-70. DOI:10.1006/exnr.1997.6645.
65. del Bello F, Giannella M, Giorgioni G, Piergentili A, Quaglia W. Receptor Ligands as Helping Hands to L-DOPA in the Treatment of Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2019; 9 (4): 142. DOI:10.3390/biom9040142.
66. Kvermmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006; 28 (8): 1065-78. DOI:10.1016/j.clinthera.2006.08.004.
67. Sebastianutto I, Maslava N, Hopkins C, Cenci M. Validation of an improved scale for rating L-DOPA-induced dyskinesia in the mouse and effects of specific dopamine receptor antagonists. *Neurobiol Dis.* 2016; 96: 156-70. DOI:10.1016/j.nbd.2016.09.001.
68. Charvin D, Conquet F, Manteau B, Pomel V. Novel Chromone Oxime Derivative and Its Use as Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptors. *Australia; AU2015308438*, 2017.
69. Charvin D, Pomel V, Ortiz M, et al. Discovery, Structure-Activity Relationship, and Antiparkinsonian Effect of a Potent and Brain-Penetrant Chemical Series of Positive Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor 4. *J Med Chem.* 2017; 60 (20): 8515-37. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00991.
70. Charvin D, Di Paolo T, Bezard E, et al. An mGlu4-Positive Allosteric Modulator Alleviates Parkinsonism in Primates. *Movement Disorders.* 2018; 33 (10): 1619-31. DOI:10.1002/mds.27462.
71. What the Body Does to Foliglurax in Healthy Volunteers - Full Text View - *ClinicalTrials.gov.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04002895>. Published 2020. Accessed February 9, 2020.
72. Binding of Foliglurax to Regions in the Brain in Healthy Participants and in Patients With Parkinson's Disease (PD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04175132>.
73. Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of PXT002331 (Foliglurax) in Reducing Motor Complications of Levodopa Therapy in Parkinson Disease's Patients. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162874>.
74. Ferre S, Quiroz C, Woods A, et al. An Update on Adenosine A2A-Dopamine D2 Receptor Interactions: Implications for the Function of G Protein-Coupled Receptors. *Curr Pharm Des.* 2008; 14 (15): 1468-74. DOI:10.2174/138161208784480108.
75. Michel A, Downey P, Nicolas J, Scheller D. Unprecedented Therapeutic Potential with a Combination of A2A/NR2B Receptor Antagonists as Observed in the 6-OHDA Lesioned Rat Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE.* 2014; 9 (12): e114086. DOI:10.1371/journal.pone.0114086.
76. Michel A, Downey P, Van Damme X, De Wolf C, Schwarting R, Scheller D. Behavioural Assessment of the A2A/NR2B Combination in the Unilateral 6-OHDA-Lesioned Rat Model: A New Method to Examine the Therapeutic Potential of Non-Dopaminergic Drugs. *PLoS ONE.* 2015; 10 (8): e0135949. DOI:10.1371/journal.pone.0135949.
77. Michel A, Nicolas J, Rose S, et al. Antiparkinsonian effects of the «Radiprodil and Tozadenant» combination in MPTP-treated marmosets. *PLoS ONE.* 2017; 12 (8): e0182887. DOI:10.1371/journal.pone.0182887.
78. Search of: tozadenant – List Results Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=tozadenant&cntry=&state=&city=&dist=>.
79. Black K, Koller J, Bandak S. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Trial of the Adenosine 2a Antagonist SYN115 in Parkinson Disease. *Neurology.* 2010; 74 (9): A317.
80. Hauser R, Olanow C, Kieburtz K, et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology.* 2014; 13 (8): 767-76. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70148-6.
81. Pourcher E, Huot P. Adenosine 2A Receptor Antagonists for the Treatment of Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2015; 2 (4): 331-40. DOI:10.1002/mdc3.12187.
82. Maurice T. Beneficial effect of the σ_1 receptor agonist PRE-084 against the spatial learning deficits in aged rats. *Eur J Pharmacol.* 2001; 431 (2): 223-7. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01436-4.
83. Skuza G, Rogó Z. Antidepressant-like effect of PRE-084, a selective σ_1 receptor agonist, in Albino Swiss and C57BL/6J mice. *Pharmacological Reports.* 2009; 61 (6): 1179-1183. DOI:10.1016/S1734-1140(09)70181-1.
84. Brown C, Fezoui M, Selig W, Schwartz C, Ellis J. Antitussive activity of sigma-1 receptor agonists in the guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 2004; 141 (2): 233-40. DOI:10.1038/sj.bjp.0705605.
85. Gao Q, Yang B, Chen J, Shi S, Yang H, Liu X. Sigma-1 Receptor Stimulation with PRE-084 Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Chin Med J.* 2018; 131 (5): 539-43. DOI:10.4103/0366-6999.226076.
86. Большакова, А. В. Рецептор сигма-1 как потенциальная фармакологическая мишень при лечении нейропатологии / А. В. Большакова [и др.] // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. – 2016. – №1 (237). – С. 48-65.
87. Albayrak S, Zhao Q, Siesjö B, Smith M. Effect of transient focal ischemia on blood-brain barrier permeability in the rat: correlation to cell injury. *Acta Neuropathol.* 1997; 94 (2): 158-63. DOI:10.1007/s004010050688.
88. Chi O, Barsoum S, Grayson J, Hunter C, Liu X, Weiss H. Effects of Cannabinoid Receptor Agonist WIN 55,212-2 on Blood-Brain Barrier Disruption in Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Pharmacology.* 2012; 89 (5-6): 333-8. DOI:10.1159/000338755.
89. Li Q, Yan H, Wilson W, Swartzwelder H. Modulation of NMDA and AMPA-mediated synaptic transmission by CB1 receptors in frontal cortical pyramidal cells. *Brain Res.* 2010; 1342: 127-37. DOI:10.1016/j.brainres.2010.04.029.
90. Martínez-Orgado J. Neuroprotection by the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vivo newborn rat model of acute severe

- asphyxia. *Molecular Brain Research*. 2003; 114 (2): 132-9. DOI:10.1016/S0169-328X(03)00163-3.
91. Alonso-Alconada D, Álvarez A, Álvarez F, Martínez-Orgado J, Hilario E. The Cannabinoid WIN 55212-2 Mitigates Apoptosis and Mitochondrial Dysfunction After Hypoxia Ischemia. *Neurochem Res*. 2011; 37 (1): 161-170. DOI:10.1007/s11064-011-0594-z.
92. Fernández-López D, Pazos M, Tolón R, et al. The Cannabinoid Agonist Win55212 Reduces Brain Damage in an In Vivo Model of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborn Rats. *Pediatr Res*. 2007; 62 (3): 255-60. DOI:10.1203/pdr.0b013e318123fbb8.
93. Vannucci R, Towfighi J, Vannucci S. Hypoxic Preconditioning and Hypoxic-Ischemic Brain Damage in the Immature Rat: Pathologic and Metabolic Correlates. *J Neurochem*. 2002; 71 (3): 1215-20. DOI:10.1046/j.1471-4159.1998.71031215.x.
94. Fernández-López D, Pradillo J, García-Yébenes I, Martínez-Orgado J, Moro M, Lizasoain I. The Cannabinoid WIN55212 Promotes Neural Repair After Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Stroke*. 2010; 41 (12): 2956-64. DOI:10.1161/strokeaha.110.599357.
95. Sun J, Fang Y, Ren H, et al. WIN55,212-2 protects oligodendrocyte precursor cells in stroke penumbra following permanent focal cerebral ischemia in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2012; 34 (1): 119-28. DOI:10.1038/aps.2012.141.
96. Hu B, Wang Q, Chen Y, et al. Neuroprotective effect of WIN 55,212-2 pretreatment against focal cerebral ischemia through activation of extracellular signal-regulated kinases in rats. *Eur J Pharmacol*. 2010; 645 (1-3): 102-7. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.07.024.
97. Nagayama T, Sinor A, Simon R, et al. Cannabinoids and Neuroprotection in Global and Focal Cerebral Ischemia and in Neuronal Cultures. *The Journal of Neuroscience*. 1999; 19 (8): 2987-95. DOI:10.1523/jneurosci.19-08-02987.1999.
98. Bonfils P, Reith J, Hasseldam H, Johansen F. Estimation of the hypothemic component in neuroprotection provided by cannabinoids following cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2006; 49 (5): 508-18. DOI:10.1016/j.neuint.2006.03.015.
99. Mazzon E, Giacoppo S. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis? *Neural Regen Res*. 2016; 11 (12): 1896. DOI:10.4103/1673-5374.197125.
100. Croxford J. Therapeutic Potential of Cannabinoids in CNS Disease. *CNS Drugs*. 2003; 17 (3): 179-202. DOI:10.2165/00023210-200317030-00004.
101. Velayudhan L, Diepen E, Marudkar M, et al. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders: A Selective Review. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (13): 2218-30. DOI:10.2174/13816128113199990434.
102. van den Bos M, Geevasinga N, Higashihara M, Menon P, Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (11): 2818. DOI:10.3390/ijms20112818.
103. Banci L, Bertini I, Boca M, et al. SOD1 and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Mutations and Oligomerization. *PLoS ONE*. 2008; 3 (2): e1677. DOI:10.1371/journal.pone.0001677.
104. Mancuso R, Oliván S, Rando A, Casas C, Osta R, Navarro X. Sigma-1R Agonist Improves Motor Function and Motoneuron Survival in ALS Mice. *Neurotherapeutics*. 2012; 9 (4): 814-26. DOI:10.1007/s13311-012-0140-y.
105. Peviani M, Salvaneschi E, Bontempi L, et al. Neuroprotective effects of the Sigma-1 receptor (S1R) agonist PRE-084, in a mouse model of motor neuron disease not linked to SOD1 mutation. *Neurobiol Dis*. 2014; 62: 218-32. DOI:10.1016/j.nbd.2013.10.010.
106. Житнухин, Ю. Л. Особенности динамики циркулирующих и экспрессируемых цитокинов при индукции экспериментального аллергического энцефаломиелита / Ю. Л. Житнухин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – №2-3. – С. 193-202.
107. Gafni J, Ellerby L. Calpain Activation in Huntington's Disease. *The Journal of Neuroscience*. 2002; 22 (12): 4842-9. DOI:10.1523/jneurosci.22-12-04842.2002.
108. Traynelis S, Wollmuth L, McBain C, et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62 (3): 405-96. DOI:10.1124/pr.109.002451.
109. Hampson R, España R, Rogers G, Porrino L, Deadwyler S. Mechanisms underlying cognitive enhancement and reversal of cognitive deficits in nonhuman primates by the ampakine CX717. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 202 (1-3): 355-69. DOI:10.1007/s00213-008-1360-z.
110. Wesensten N, Reichardt R, Balkin T. Ampakine (CX717) Effects on Performance and Alertness During Simulated Night Shift Work. *Aviat Space Environ Med*. 2007; 78 (10): 937-43. DOI:10.3357/ASEM.2055.2007.
111. Boyle J, Stanley N, James L, et al. Acute sleep deprivation: the effects of the AMPAKINE compound CX717 on human cognitive performance, alertness and recovery sleep. *Journal of Psychopharmacology*. 2011; 26 (8): 1047-57. DOI:10.1177/0269881111405353.
112. CX717 in the Treatment of Adult ADHD. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375021>.
113. Faghieh R, Dwight W, Pan J, et al. Synthesis and SAR of aminoalkoxy-biaryl-4-carboxamides: novel and selective histamine H3 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13 (7): 1325-8. DOI:10.1016/S0960-894X(03)00118-5.
114. Witte D, Yao B, Miller T, et al. Detection of multiple H3receptor affinity states utilizing [³H]A-349821, a novel, selective, non-imidazole histamine H3receptor inverse agonist radioligand. *Br J Pharmacol*. 2006; 148 (5): 657-70. DOI:10.1038/sj.bjp.0706752.
115. Esbenshade T, Fox G, Krueger K, et al. Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68 (5): 933-45. DOI:10.1016/j.bcp.2004.05.048.
116. Крайнова Ю. С. Исследование суточной двигательной активности и обмена белка NAP-22, мажорного субстрата протеинкиназы с, на экспериментальной модели синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей / Ю. С. Крайнова, Г. Т. Иванова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – №5. – С. 280-281.

117. Barkley R, McMurray M, Edellbrock C, Robbins K. Side Effects of Metyphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systemic, Placebo-Controlled Evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184-192.
118. Matsuno K, Matsunaga K, Senda T, Mita S. Increase in extracellular acetylcholine level by sigma ligands in rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 265 (2): 851-9.
119. Maurice T, Su T, Parish D, Privat A. Prevention of nimodipine-induced impairment of learning by the selective σ ligand PRE-084. *J Neural Transm*. 1995; 102 (1): 1-18. DOI:10.1007/bf01276561.
120. Воробьева, О. В. Нейрофармакологический потенциал сигма-рецепторов – новые терапевтические возможности / О. В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112. – №10. – С. 51-56.
121. Peeters M, Romieu P, Maurice T, Su T, Maloteaux J, Hemmans E. Involvement of the sigma1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *European Journal of Neuroscience*. 2004; 19 (8): 2212-20. DOI:10.1111/j.0953-816x.2004.03297.x.
122. Terada K, Migita K, Matsushima Y, et al. Cholinesterase inhibitor rivastigmine enhances nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via sigma-1 and sigma-2 receptors. *PLoS ONE*. 2018; 13 (12): e0209250. DOI:10.1371/journal.pone.0209250.
123. Ramakrishnan N, Visser A, Schepers M, et al. Dose-dependent sigma-1 receptor occupancy by donepezil in rat brain can be assessed with 11C-SA4503 and microPET. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231 (20): 3997-4006. DOI:10.1007/s00213-014-3533-2.
124. Chernov N, Shutov R, Barygin O, et al. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-Type Reaction. *European J Org Chem*. 2018; 2018 (45): 6304-13. DOI:10.1002/ejoc.201801159.
125. Wu Q, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol Brain*. 2018;11(1). doi:10.1186/s13041-018-0357-8
126. Новиков, В. Е. Возможности фармакологической нейрорепротекции при черепно-мозговой травме / В. Е. Новиков // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – №2. – С. 1500-1509.
127. Kamal M, Shakil S, Nawaz M, et al. Inhibition of Butyrylcholinesterase with Fluorobenzylcymserine, An Experimental Alzheimer's Drug Candidate: Validation of Enzoinformatics Results by Classical and Innovative Enzyme Kinetic Analyses. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2017; 16 (7). DOI:10.2174/1871527316666170207160606.
128. Liere V, Sandhu G, DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res*. 2017; 6: 1637. DOI:10.12688/f1000research.11938.1
129. Akhtar M, Ali S, Rashidi H, van der Kooy F, Verpoorte R, Richardson M. Developmental Effects of Cannabinoids on Zebrafish Larvae. *Zebrafish*. 2013; 10 (3): 283-93. DOI:10.1089/zeb.2012.0785.
130. Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, Shaibani V, Janahmadi M. Maternal exposure to the CB1 cannabinoid agonist WIN 55212-2 produces robust changes in motor function and intrinsic electrophysiological properties of cerebellar Purkinje neurons in rat offspring. *Neuroscience*. 2011; 172: 139-52. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.031.
131. Antonelli T, Tomasini M, Tattoli M, et al. Prenatal Exposure to the CB1 Receptor Agonist WIN 55,212-2 Causes Learning Disruption Associated with Impaired Cortical NMDA Receptor Function and Emotional Reactivity Changes in Rat Offspring. *Cerebral Cortex*. 2005; 15 (12): 2013-20. DOI:10.1093/cercor/bhio76.
132. Acorda Provides Update on Tozadenant Development Program. Available from: <http://ir.acorda.com/investors/investor-news/investor-news-details/2017/Acorda-Provides-Update-on-Tozadenant-Development-Program/default.aspx>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Приходько Вероника Александровна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Сысоев Юрий Игоревич, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: susoyev92@mail.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Veronika A. Prikhodko, graduate student at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Yuriy I. Sysoev, senior lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; research officer at Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: susoyev92@mail.ru

Sergey V. Okovityi, Doctor of Medicine (MD), Professor, head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Morpholine derivatives as potential agents for neurological manifestations of nervous system diseases

©2020. V. A. Prikhodko^{1*}, Yu.I. Sysoev^{1,2}, S.V. Okovityi¹

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Received December 20, 2019;

Revised January 15, 2020;

Accepted March 05, 2020

Diseases of the nervous system, especially those of vascular, traumatic, and neurodegenerative nature, are characterized by high prevalence, disability and mortality rates, and therefore have a particularly significant medical and social impact. Currently pharmacotherapy options for these diseases are limited to a relatively small number of clinically proven drugs, which is largely due to the difficulties associated with the translation of preclinical studies results. This explains the essential importance of discovering and developing new drugs, both effective and safe, that could be used to reduce clinical manifestations of neurological disorders. The present review is aimed to give a detailed account of several biologically active derivatives of morpholine, a six-membered heterocyclic compound. As demonstrated by a number of in vitro and in vivo studies using cell and animal models, morpholine derivatives should be considered viable drug candidates for a broad range of neurological diseases.

KEYWORDS: morpholines; nervous system diseases; neurodegenerative diseases; cerebrovascular disorders; cognitive dysfunction; neuroprotection