

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 616.858-008.6; 615.015

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.5

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЛИГАНДОВ ГЛУТАМАТНОГО NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
© Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д.*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12**Резюме*

Цель. Изучить противопаркинсоническое действие новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот.

Методы. Производные имидазол-дикарбоновых кислот (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) вводили в боковые желудочки мозга мышей через 30 мин после резерпина в объёме 5 мкл в дозах 0,2-0,4 мкмоль, после чего через 2 часа проводили анализ двигательной активности в тесте «Открытое поле» и оценивали степень выраженности птоза и гипотермии. При изучении катаlepsии исследуемые соединения вводили в боковые желудочки мозга крыс при помощи заранее вживленных канюль одновременно с внутрибрюшинным введением галоперидола. Выраженность катаlepsии оценивали в баллах по методу Mörpurgo. В тесте ареколинового гиперкинеза регистрировали латентный период, интенсивность и продолжительность тремора. В качестве препарата сравнения во всех тестах использовали амантадин.

Результаты. На резерпиновой модели у мышей показано, что введение ИЭМ2258 (0,4 мкмоль) достоверно увеличивало показатели общей локомоторной активности в тесте «Открытое поле», а также на 2°C повышало температуру тела животных и уменьшало выраженность птоза. При этом величина противопаркинсонического эффекта ИЭМ2258 достоверно превышала таковую у амантадина. Противопаркинсоническое действие тестируемых веществ в группах, получавших ИЭМ2247 (0,4 мкмоль) и амантадин, было сопоставимо по большинству показателей. На модели катаlepsии у крыс для всех опытных групп установлено достоверное уменьшение проявлений катаlepsии. Предварительное введение исследуемых веществ также приводило к значимому увеличению латентного периода ареколинового тремора и уменьшению его интенсивности и продолжительности.

Заключение. Показана дозозависимая противопаркинсоническая активность производных имидазол-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Ключевые слова: глутамат, болезнь Паркинсона, антагонисты NMDA-рецепторов, производные имидазол-дикарбоновых кислот, противопаркинсоническая активность

ANTIPARKINSONIAN ACTIVITY OF NEW LIGANDS OF THE GLUTAMATE NMDA-RECEPTOR COMPLEX – IMIDAZOLE-4,5-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES**Iakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovsky L.B., Shabanov P.D.***Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia**Abstract*

Objective was to study the antiparkinsonian effect of new ligands of the glutamate NMDA receptor complex – 1,2-substituted imidazole-4,5-dicarboxylic acids.

Methods. Derivatives of imidazole-dicarboxylic acids (IEM2258, IEM2248, IEM2247) were injected into the lateral mice brain ventricles 30 minutes after reserpine at doses of 0.2-0.4 mmol, and 2 hours later, motor activity was analyzed in the "open field" test. In the model of catalepsy, the studied agents were injected simultaneously with intraperitoneal haloperidol injection using a pre-implanted cannula. The severity of catalepsy was assessed in points using the Mörpurgo method. In the arecoline hyperkinesia test the latent period, severity and duration of the tremor were recorded. Amantadine was used as a comparator drug in all tests.

Results. On the reserpine model in mice, it was shown that IEM2258 (0.4 mkmol) significantly increased the parameters of total locomotor activity in the "Open field" test, increased the body temperature by 2°C and reduced the severity of ptosis. The value of the antiparkinsonian effect of IEM2258 significantly exceeded amantadine. The antiparkinsonian effect of the tested substances in the groups receiving IEM2247 (0.4 mkmol) and amantadine was comparable in most indicators. On the model of catalepsy in rats for all experimental groups a significant decrease in the manifestations of catalepsy was found. Preliminary administration of the studied substances also led to a significant increase in the latent period of arecoline tremor and a decrease in its intensity and duration.

Conclusion. The data showed dose depended antiparkinsonian activity of new imidazole-dicarboxylic acids derivatives, that indicates the promising aspect for the development of these agents and further searching for effective and safe antiparkinsonian drugs among this pharmacological class.

Keywords: glutamate, Parkinson's disease, NMDA-receptor antagonists, imidazole-dicarboxylic acid derivatives, antiparkinsonian activity

Введение

Глутамат (глутаминовая кислота) является основным возбуждающим медиатором в центральной нервной системе (ЦНС), ответственным за регулирование многих физиологических процессов [1, 14]. Дисфункция глутаматергической системы характеризует множество патологических состояний в неврологии и психиатрии [11, 14, 18]. Известно, что ключевым механизмом развития болезни Паркинсона (БП) является дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, однако, в последнее время исследователи все больше внимания уделяют вовлечению других медиаторных систем в процессы патогенеза данного заболевания [4, 12]. Появляется все больше данных о том, что глутамат играет важную роль в развитии БП и лекарственной дискинезии, связанной с длительным приемом леводопы [15, 19]. Предполагают, что клиническая эффективность антагонистов NMDA-рецепторов, основывается на нескольких взаимодополняющих механизмах: во-первых, тесном переплетении дофамин- и глутаматергических проекций в областях мозга, отвечающих за инициацию движений и моторную активность; во-вторых, взаимной регуляции глутаматными рецепторами пресинаптического высвобождения дофамина и наоборот; в-третьих, неоспоримых доказательствах взаимодействия этих медиаторных систем на постсинаптическом и системном уровне [7, 8, 16]. В России для терапии БП зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор – амантадин, в то же время, доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов [20, 21]. При этом очевидно, что любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. Спектр влияния на ключевые процессы в ЦНС, опосредуемых вовлечением глутаматергических структур, обуславливает эффективность и, что не менее значимо, безопасность NMDA-лигандов. В связи с этим приоритетным направлением разработки соединений данной фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой модуляции. Целью работы являлось изучение противопаркинсонического действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИДК): соединений ИЭМ2258, ИЭМ2248 и ИЭМ2247.

Методика

Эксперименты выполнены на белых мышах самцах массой 18-25 г и крысах породы Вистар массой 180-200 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище при температуре 22±2°C и в эксперименте разделяли на несколько групп (по 6 животных в каждой). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP), нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» и Приказу МЗ и социального развития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

С целью изучения влияния исследуемых соединений на различные патогенетические звенья БП проводили тесты, основанные на угнетении дофаминергической передачи (модель неселективных экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином, и методика катаlepsии, развивающейся

при введении галоперидола) а также тест, базирующийся на активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) [3].

Резерпин вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 2,5 мг/кг в суспензии с Твин-80. Тестируемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот: ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247 растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н NaOH до pH = 7,0 и вводили в боковые желудочки (БЖ) мозга бодрствующей мыши в дозах 0,2-0,4 мкмоль в 5 мкл [17]. Через 2 часа проводили анализ двигательной активности мышей в тесте «Открытое поле» и оценивали степень выраженности вегетативных проявлений действия резерпина: птоза и гипотермии [3].

Каталепсию у крыс вызывали внутрибрюшинным введением галоперидола в дозе 1 мг/кг. Исследуемые соединения вводили в боковые желудочки мозга крысы в объёме 5 мкл при помощи заранее вживленных канюль одновременно с введением галоперидола. Вживление канюль животным осуществляли заблаговременно. Выраженность каталепсии изучали через 120 мин после инъекции галоперидола в баллах по методу Mogrigo, заключающемся в оценке продолжительности застывания крысы в непривычной позе на ступеньках различной высоты [3].

При внутрибрюшинном введении 0,15% раствора ареколина регистрировали латентный период, продолжительность и амплитуду тремора. Исследуемые вещества и препарат сравнения вводили за 20-30 мин до введения ареколина и оценивали их влияние на ареколиновый гиперкинез, регистрируя те же показатели, что и в группе контроля [3]. В качестве препарата сравнения во всех тестах использовали неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов амантадин (раствор для инфузий), зарегистрированный в России для лечения БП и синдрома паркинсонизма. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания тестируемых веществ в БЖ мозга [2].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев: Крускала-Уоллиса и точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

На резерпиновой модели новые антагонисты NMDA-рецепторов проявляли различную фармакологическую активность (табл.).

Таблица. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) и амантадина на локомоторную активность мышей в тесте «Открытое поле» после введения резерпина

Показатель	Интактные	Контроль (резерпин)	2248 (0,2 мкмоль)	2258 (0,4 мкмоль)	2247 (0,4 мкмоль)	Амантадин
Кол-во пересечений в наружном секторе	96,8±25,7	0,17±0,4*	0,17±0,4* ^b	15,3±4,7* ^{ab}	5,5±3,6* ^a	5,7±4,4* ^a
Кол-во пересечений во внутреннем секторе	17,7±11,4	0,2±0,2*	0,33±0,22*	4,33±2,58* ^{ab}	1,8±0,9* ^a	1,8±1,3* ^a
Обнюхивание норок	10,5±5,9	0,1±0,1*	0,2±0,1* ^b	1,8±1,3* ^{ab}	2±0,8* ^{ab}	0,5±0,4*
Кол-во стоек с опорой	36,7±14,5	0,2±0,1*	0,2±0,2*	1±0,8*	0,7±0,5*	2,3±1,9* ^a
Кол-во стоек без опоры	27,8±19,1	0,2±0,1*	0,2±0,1*	0,2±0,2*	0,2±0,1*	0,2±0,1*
Грумлинг	12,2±4,3	0,67±0,8*	0,5±0,2*	0,8±0,3*	1,3±0,5* ^b	0,7±0,5*
Температура, °C	37,4±0,18	32,4±0,5*	32,7±0,1*	34,4±0,8* ^a	33,2±0,6*	33,3±1,2*
Птоз, баллы	0,1±0,1	3,0*	2,6±0,4* ^a	1,33±0,5* ^{ab}	2,2±0,4* ^a	2,5±0,5* ^a

Примечание: n = 6, * - различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с интактной группой ^a - различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с контрольной группой, получавшей резерпин; ^b - различия достоверны при p < 0,05 по сравнению с группой, получавшей амантадин

Из представленной таблицы видно, что интравентрикулярное введение соединения ИЭМ2258 привело к достоверному увеличению количества пересеченных квадратов в наружном и внутреннем секторах «открытого поля» (на 15 и 4 соответственно), стоек с опорой – на 0,8 и исследованных норок – на 1,7, а также на 2°C повышало температуру тела мышей и уменьшало выраженность птоза на 1,7 балла. При этом величина противопаркинсонического эффекта ИЭМ2258 по основным критериям локомоторной активности достоверно превышала таковую у препарата сравнения амантадин. Противопаркинсоническое действие тестируемых веществ в группах, получавших соединение ИЭМ2247 и амантадин, было сопоставимо по большинству показателей двигательной активности. Количество исследованных норок у мышей, получавших ИЭМ2247, было достоверно больше ($2 \pm 0,8$), по сравнению с группой, которой вводили амантадин ($0,5 \pm 0,4$). Введение соединения ИЭМ2248 в данном тесте не приводило к проявлению значимого противопаркинсонического эффекта: все показатели локомоторной активности у животных, получивших данное вещество, незначительно различались с показателями контрольной группы. Достоверные различия с контролем при введении ИЭМ2248 выявлены лишь в отношении величины птоза (3,0 балла в группе контроля и $2,6 \pm 0,4$ в группе ИЭМ2248).

На модели каталепсии крысы, получавшие только галоперидол, набрали каждая по 6 баллов по шкале оценки каталепсии Moriguro. Средний балл в группе животных ($n=6$), получавших ИЭМ2258, равнялся $3,5 \pm 0,5$ б; ИЭМ2248 – $\pm 0,9$ б, ИЭМ-2247 и амантадин – $3,7 \pm 0,5$ б, что свидетельствует о достоверно меньшей выраженности проявлений каталепсии в опытных группах (рис. 1).

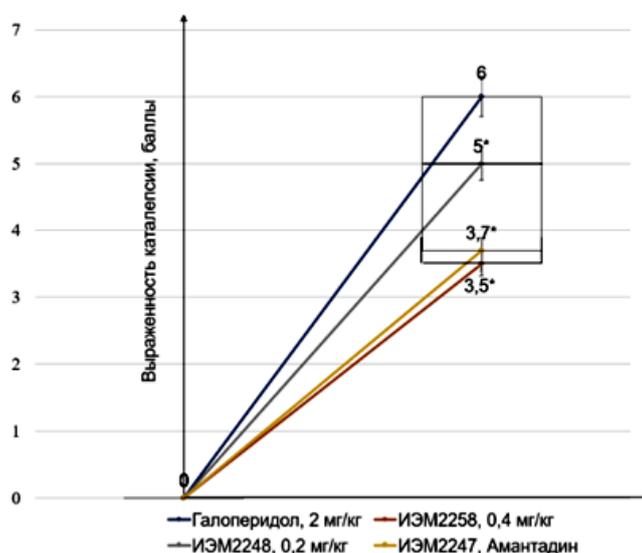


Рис. 1. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) и амантадина на выраженность каталепсии, вызванной введением галоперидола у крыс: $n=6$, * – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, получавшей галоперидол

Полученные данные свидетельствуют о том, что в проведенных тестах новые NMDA-лиганды проявляют выраженную противопаркинсоническую активность, заключающуюся в предотвращении чрезмерной блокады дофаминергической передачи, что подтверждает имеющиеся в литературе данные о значимом вовлечении глутаматной системы и, в частности, NMDA-рецепторной трансмиссии в процессы дофаминергической регуляции и патофизиологические механизмы болезни Паркинсона.

Считается, что еще одним механизмом противопаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов является уменьшение дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Дисбаланс тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны, находящиеся под тоническим воздействием дофаминергических проекций черной субстанции, глутаматергических проекций коры и холинергических проекций полосатого тела, приводит к усилению дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Блокаторы NMDA, в свою очередь, оказывают косвенное холинонегативное действие, предотвращая синаптическое высвобождение ацетилхолина и проявляя таким образом антипаркинсонические свойства [9, 23]. В настоящей работе при изучении влияния производных ИДК на

холинергические медиаторные механизмы при помощи теста с ареколиновым гиперкинезом установлено, что предварительное внутрижелудочковое введение животным исследуемых веществ приводило к значимому увеличению латентного периода (ЛП) ареколинового тремора. При введении ИЭМ2258 ЛП увеличивался в 1,2 раза, по сравнению с показателями контрольной группы; при введении амантадина – в 1,8 раза; ИЭМ2247 – в 2,3 раза и при введении ИЭМ2248 продолжительность ЛП тремора была больше контрольной в 3,4 раза (рис. 2). Помимо удлинения ЛП в данном тесте отмечены изменения интенсивности и продолжительности тремора на фоне введения новых лигандов NMDA, по сравнению с данными, полученными у контрольных животных. По интенсивности и амплитуде тремор выражали в баллах [3]: у мышей контрольной группы средний балл тремора равнялся 3,0 – генерализованный мелко- или среднеамплитудный тремор всего тела. У животных в группах, получавших исследуемые соединения и препарат сравнения амантадин, отмечался тремор меньшей интенсивности (2 балла) – локальный среднеамплитудный тремор. При изучении показателей продолжительности тремора у мышей, получавших антагонисты NMDA-рецепторов, также установлены достоверные различия с контрольными данными. На фоне применения ИЭМ2258 продолжительность ареколинового тремора уменьшалась в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой, ИЭМ2248 – в 2,3 раза, ИЭМ2247 и амантадина – в 2,4 раза (рис 2). Таким образом, в тесте ареколинового гиперкинеза показано ингибирующее влияние производных ИДК на процессы холинергической активации.

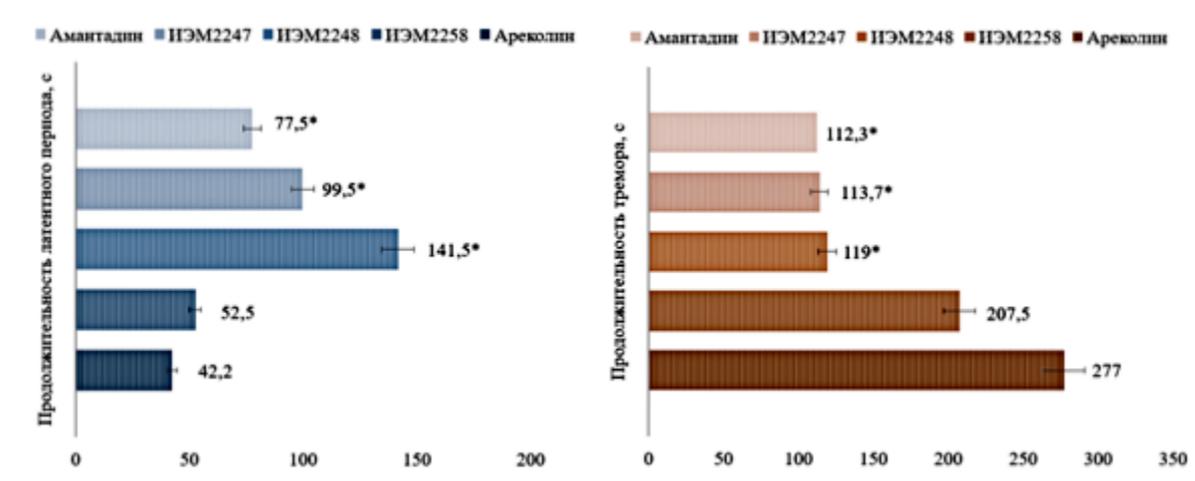


Рис. 2. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ2258, ИЭМ2248, ИЭМ2247) и амантадина на продолжительность ареколинового тремора и его латентного периода у мышей

Важное отличие NMDA-рецепторов глутамата от других ионотропных рецепторов в том, что их канал пропускает не только ионы Na^+ и K^+ , но и Ca^{2+} и является вторичным посредником, способным модулировать ответ клетки в зависимости от внешнего сигнала [6]. Самая большая плотность NMDA-рецепторов обнаружена в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалинах и стриатуме [13]. Вероятно, именно поэтому в физиологических условиях активация NMDA-рецепторов связана с пластичностью структур ЦНС, процессами обучения и памяти [10]. Однако при патологии эти же рецепторы могут активироваться меньшими, микромолярными концентрациями глутамата [22]. Гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к резкому возрастанию трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки с последующим высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным повышением количества Ca^{2+} в цитоплазме. Высокое содержание Ca^{2+} в нейронах запускает нейротоксические процессы с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, что в итоге приводит к усилению синтеза оксида азота, активации перекисного окисления липидов и, как следствие, к окислительному стрессу, нарушению синтеза нейротрофических факторов и апоптозу [24]. Из этого следует, что глутаматная эксайтотоксичность способна не только запустить, но и усугубить нейродегенеративный процесс при БП [4]. В связи с этим проблемы безопасности, связанные с глутаматергической модуляцией, по-прежнему актуальны и состоят в чрезвычайно важной роли глутамата и его рецепторов в ключевых функциях ЦНС. Хотя к настоящему времени полного понимания роли глутамата как нейротрансмиттера и нейротоксина в патогенезе БП нет, известно, что все клетки мозга имеют рецепторы к глутамату, и множество нейронов используют глутамат

как нейромедиатор, поэтому любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. Именно поэтому, принимая во внимание доказанный факт, что лиганды глутаматных рецепторов проявляют значительный потенциал в отношении предотвращения гибели нейронов, приоритетным направлением разработки соединений этой фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой и безопасной модуляции [5]. В этой связи, результаты, полученные в исследовании, свидетельствующие о способности новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот оказывать значимый и при этом управляемый, зависимый от величины дозы противопаркинсонический эффект, позволяют рассматривать данные соединения как перспективные для дальнейшего исследования в качестве возможных средств терапии болезни Паркинсона.

Заключение

В тестах, основанных на угнетении дофаминергической передачи (модель неселективных экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином, и методика каталепсии, развивающейся при введении галоперидола), а также тесте активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) показана выраженная дозозависимая противопаркинсоническая активность новых антагонистов NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Литература (references)

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. –СПб: Невский диалект, 2000. – 297 с. [Bespalov A.Ju., Zvartau Je.Je. *Nejrofarmakologija antagonistov NMDA-receptorov*. Neuropharmacology of NMDA-receptors antagonists. Saint-Petersburg: Nevskij dialect, 2000. – 297 p. (In Russian)]
2. Ефремов О.М., Александрова И.Я., Куликов С.В. и др. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т.68, №1. – С. 7-9. [Efremov O.M., Aleksandrova I.Ja., Kulikov S.V. et al. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2005. – V.68, N1. – P. 7-9. (In Russian)]
3. Миронов А.Н., Буниятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с. [Mironov A.N., Bunjatjan N.D., Vasil'ev A.N. i dr. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv*. Guidelines for conducting preclinical research of medicines. P. 1. Moscow: Grif and K, 2012. – 944 p. (In Russian)]
4. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А. и др. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118, №5. – С. 138-142. [Mironova Ju.S., Zhukova N.G., Zhukova I.A. i dr. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and psychiatry of S.S. Korsakov. – 2018. – V.118, N5. – P. 138-142. (In Russian)]
5. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т.47, №1. – С. 80-96. [Perfilova V.N., Tjurenkov I.N. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. Advances of physiological sciences. – 2016. – V.47, N1. – P. 80-96. (In Russian)]
6. Brecht D.S., Nicoll R.A. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses // Neuron. – 2003. – V.40, N2. – P. 361-379.
7. Carlsson M., Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease // Trends of Neuroscience. –1990. – Vol.13. – P. 272-276.
8. Chistoffersen C.L., Meltzer L.T. Evidence for N-methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons possible preferential role for N-methyl D-aspartate receptors // Neuroscience. – 1995. –V.67 – P 373-381.

9. Damsma G., Robertson G.S., Tham C.S. et al. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of D1 and N-methyl-D-aspartate receptors // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1991. – V.259. – P. 1064-1072.
10. Danysz W., Parsons C., Quack G. NMDA channel blockers: memantine and amino-alkylcyclohexanes — in vivo characterization // *Amino Acids*. – 2000. – V.19, N1. – P. 167-172.
11. Fernández-Montoya J., Avendaño C., Negredo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – V.19, N1. – P. 69.
12. Freitas M.E., Fox S.H. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects // *Neurodegenerative disease management*. – 2016. – V.6, N3. – P. 249-268.
13. Furuyama T., Kiyama H., Sato K. et al. Region-specific expression of subunits of ionotropic glutamate receptors (AMPA-type, KA-type and NMDA receptors) in the rat spinal cord with special reference to nociception // *Molecular Brain Research*. – 1993. – V.18, N1. – P. 141-151.
14. Gereau R.W., Swanson G. The glutamate receptors. – Springer Science & Business Media, 2008. – 576 p.
15. Himmelberg M.M., West R.J.H., Elliott C.J.H. et al. Abnormal visual gain control and excitotoxicity in early-onset Parkinson's disease *Drosophila* models // *Journal of Neurophysiology*. – 2018. – V.119, N3. – P. 957-970.
16. Iversen S.D. Interactions between excitatory amino acids and dopamine systems in the forebrain: implications for schizophrenia and Parkinson's disease // *Behavioral Pharmacology*. – 1995. – V.6. – P. 478-491.
17. Lapin I.P. Stimulant and convulsive effects of kynurenes injected into brain ventricles in mice // *Journal of Neural Transmission*. – 1978. – V.42, N1. – P. 37-43.
18. Márquez J. Glutamate and brain glutaminases in drug addiction // *Neurochemical research*. – 2017. – V.42, N3. – P. 846-857.
19. Mellone, M., Gardoni, F. Glutamatergic mechanisms in L-DOPA-induced dyskinesia and therapeutic implications // *Journal of Neural Transmission*. – 2018. – V.125. – P.1225-1236.
20. Montastruc J.L., Rascol O. Senard J.M. Glutamate antagonists and Parkinson's disease a review of clinical data // *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. – 1997. – V.21. – P. 477-480.
21. Parsons C.G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: An update // *Drug News Perspectives*. – 1998. – V.11. – P. 523-569.
22. Perrella J., Bhavnani B.R. Protection of cortical cells by equine estrogens against glutamate-induced excitotoxicity is mediated through a calcium independent mechanism // *BMC Neuroscience*. – 2005. – V.6, N1. – P. 34.
23. Salmoiraghi P., Amoroso D. Treatment with oxitracetam or choline restores cholinergic biochemical and pharmacological activities in striata of decorticated rats // *Journal of Neurochemistry*. – 1990. – V.54. – P. 571-577.
24. Szydłowska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium*. – 2010. – V.47, N2. – P. 122-129.

Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: eeiakovleva@mail.ru

Брусина Мария Александровна – кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: mashasemen@gmail.com

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: bychkov@mail.ru

Пиотровский Левон Борисович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. E-mail: pdshabanov@mail.ru