

*Н. В. Авдеева, С. А. Сидорова,
С. В. Поветкин, Н. И. Жернакова, Л. Н. Сернов*

ПОЗИТИВНАЯ АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ mGluR₄ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Аннотация.

Болезнь Паркинсона является частым нейродегенеративным заболеванием. Больные, не получающие лечения, теряют возможность обслуживать себя самостоятельно в среднем через 8 лет от начала заболевания, а через 10 лет становятся прикованными к постели. В настоящее время не существует «идеального» лечения. На фоне терапии продолжают нейродегенеративные процессы и развиваются побочные эффекты. Именно поэтому изучение новых точек приложения и новых лекарственных средств является актуальной проблемой современной экспериментальной и клинической фармакологии. Наиболее перспективным для изучения, с нашей точки зрения, являются метаботропные рецепторы глутамата (mGluRs).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, метаботропные рецепторы, базальные ганглии, mGluR₄-рецепторы.

*N. V. Avdeeva, S. A. Sidorova,
S. V. Povetkin, N. I. Zhernakova, L. N. Sernov*

POSITIVE ALLOSTERIC MODULATION OF mGluR₄ RECEPTORS AS A POTENTIAL APPROACH TO THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Abstract.

Parkinson's disease is a frequent neurodegenerative disease. Patients who do not receive treatment, on average, lose the opportunity to serve themselves independently after 8 years from the onset of the disease, and 10 years later become confined to bed. Currently, there is no "ideal" treatment. Against the background of existing approaches to therapy, neurodegenerative processes continue and side effects develop. That is why the study of new points of application and new drugs is an actual problem of modern experimental and clinical pharmacology. The most promising for studying, from our point of view, are the metabotropic receptors of glutamate (mGluRs).

Keywords: Parkinson's disease, metabotropic receptors, basal ganglia, mGluR₄-receptors.

Болезнь Паркинсона – это изнурительное расстройство движения, являющееся вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием.

© 2018 Авдеева Н. В., Сидорова С. А., Поветкин С. В., Жернакова Н. И., Сернов Л. Н. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

ем после болезни Альцгеймера [1, 2]. Чаще всего заболевание развивается в возрасте от 45 лет и старше, однако бывает и раннее начало – в 35 лет [2, 3]. Болезнь Паркинсона впервые описана в 1817 г. английским врачом Джеймсом Паркинсоном, которую он назвал «дрожательный паралич», что указывает на основные симптомы данного заболевания: повышенная скованность мышц (ригидность), дрожание (тремор), а также сложность выполнения направленных движений [4, 5]. В медицине выделяют следующие формы болезни Паркинсона:

- Ригидно-брадикинетическая. Характеризуется классической «сгорбленной» позой, появляющейся из-за повышения тонуса мышц (особенно сгибателей) по пластическому типу. Активные движения замедляются вплоть до обездвиженности.

- Дрожательно-ригидная. Характеризуется дрожанием (тремором) периферических отделов конечностей, к которому в дальнейшем присоединяется скованность движений.

- Дрожательная. Характеризуется постоянным тремором конечностей, нижней челюсти, языка; повышением мышечного тонуса. Амплитуда дрожательных движений может быть большой, однако темп произвольных движений всегда сохранен.

- Акинетико-ригидная – выявляют в 33 % случаев. Тремор может отсутствовать или проявляться незначительно, например при волнении.

- Акинетическая – встречается всего в 2 % случаев. Характеризуется отсутствием произвольных движений [3, 6].

В настоящее время известно, что, помимо выраженной моторной симптоматики, у пациентов с болезнью Паркинсона появляются когнитивные и эмоциональные нарушения (некоторые из которых являются холинергическими, адренергическими и серотонинергическими) [7, 8]. К ним относятся усталость, депрессия, медлительность мышления и нарушения сна. Некоторые из них вызываются заболеванием, а другие являются результатом заместительной терапии дофамином (рис. 1). Окончательный диагноз болезни Паркинсона устанавливается при посмертном анализе, когда выявляется две отличительные особенности: избирательная потеря дофаминергических нейронов (обычно 20 % от нормальной популяции) и появление телец Леви (внутриклеточные включения, состоящие из белка) [2, 3, 9].

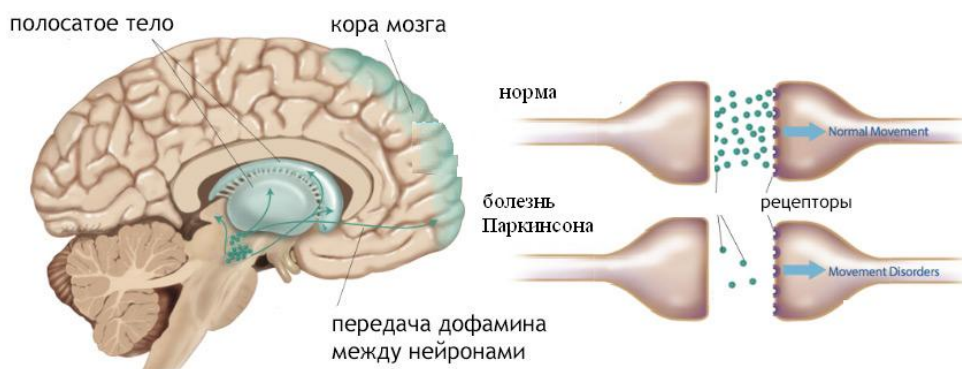


Рис. 1. Схема снижения передачи дофамина между пораженными нейронами [10]

Потеря мезенцефальных дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона подтверждается исследованиями на животных. При введении в субстанцию нигра токсина 6-гидроксидопамина, который избирательно разрушает дофаминергические нейроны, у животных появляется фенотип болезни Паркинсона [3, 9]. Другой токсин – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР), быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и окисляется моноаминоксидазой до 1-метил-4-фенилпиридиний (МРР +) [11–13]. МРР + избирательно накапливается в дофаминергических нейронах, что приводит к их гибели путем вмешательства в митохондриальную функцию. Животная модель болезни Паркинсона путем введения приматам МРТР-токсина демонстрирует клинику, наиболее схожую с человеческой [12, 14]. На основании вышеизложенного была разработана заместительная допаминергическая терапия для лечения болезни Паркинсона. Однако допамин сам по себе оказался неэффективным, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому эта задача возложена на его предшественника, которым является диоксифенилаланин (дофа, допа). Синтетический аналог диоксифенилаланина – левовращающий изомер леводопа (L-допа), стал главным лекарством, воздействующим на течение паркинсонизма [15–17]. Данный препарат замедляет прогрессирование болезни, уменьшает выраженность ригидности и гипокинезии, но, подобно другим фармсредствам, он дает побочные эффекты в виде диспептических расстройств, психозов, развития аритмий, снижения артериального давления и др. [18]. В связи с этим использование леводопы стараются на начальных этапах отложить, заменив ее другими группами препаратов. **Агонисты дофамина (пирибедил, прамипексол)** имитируют действие дефицитного вещества (дофамина), однако имеют среди побочных эффектов сонливость, головокружение, отечность, галлюцинации, нарушение пищеварения [19, 20]. **ИМАО – ингибиторы моноаминоксидаз (селигилин, азилект), ИКОМТ – ингибиторы катехоламин-О-метилтрансферазы (толкапон, энтакапон)**, дают эффект, аналогичный L-допе, однако по выраженности действия они заметно уступают синтетическому левовращающему изомеру [15]. Однако совместное применение леводопы с ИМАО и ИКОМТ усиливает ее действие и дает возможность снизить ее дозировку. [3, 9]. **Центральные холиноблокаторы (синтетические антихолинэргические препараты:** циклодол, тропацин, проциклидин – блокируют М- и Н-холинорецепторы, расслабляют мускулатуру и тем самым способствуют снижению выраженности симптомов болезни Паркинсона.

Многообразие лекарственных препаратов, применяемых при паркинсонизме, безусловно, не ограничивается перечисленными группами, но, к сожалению, специфические и неспецифические лекарственные средства для лечения дрожательного паралича не в состоянии обеспечить достаточный лечебный эффект. Кроме этого, нельзя игнорировать и побочные явления, вызванные их использованием, непереносимость данных препаратов некоторыми пациентами, а также быстрое привыкание к ним. От начальных проявлений болезни Паркинсона до смерти, как правило, проходит 20-летний период. Резистентные симптомы начинают появляться примерно через 8–15 лет, а когнитивный спад приходится на последние 5 лет заболевания [21]. Существует дискуссия о том, что дофамин-заместительная терапия может ускорить прогрессирование заболевания за счет повышенного окислительного стресса, хо-

тя не было окончательно доказано, что L-DOPA токсичен для пациентов [22]. Поскольку L-DOPA не корректирует прогрессирующую нейродегенерацию, ученые ищут новые подходы к лечению болезни Паркинсона, которые позволят избежать прямой модуляции системы допамина. Выводы, полученные при анализе результатов хирургических вмешательств при лечении болезни Паркинсона, легли в основу этих подходов.

Так, паллидотомия, или глубокая стимуляция головного мозга, показала существенные эффект у пациентов с тяжелыми проявлениями болезни Паркинсона. [23, 24]. Эти методы привели к уточнению модели дисфункции базальных ганглиев, связанной с болезнью Паркинсона [3]. Базальные ганглии представляют собой набор взаимосвязанных ядер, которые играют ключевую роль в управлении движениями. Основным входным ядром базальных ганглиев является полосатое тело, которое имеет тесные связи с корой и подкорковыми структурами, такими как таламус. Кортикостриальный и таламокортикальный пути представляют собой возбуждающие глутаматергические пути [25]. Основным возбуждающим нейромедиатором коры и более глубоких структур мозга является глутамат. **Возбуждающие нейроны необходимы для работы мозга, однако если бы в нервной системе были только они, то в мозге быстро произошла бы перегрузка, поскольку каждый глутаматергический нейрон возбуждал бы остальные.** Это впоследствии может привести к такому явлению, как эксайтотоксичность. Эксайтотоксичность – это процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы. Тормозной медиатор – **гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)** – распространен во вставочных нейронах, окружающих пирамидальные клетки. Она служит для регуляции непрерывной возбуждающей активности коры. **Тормозные нейроны балансируют возбуждающие для поддержания требуемого уровня активности.**

Выходными ядрами базальных ганглиев являются бледный шар и ретикулярная часть черной субстанции. Тормозные ГАМК-ергические пути от полосатого тела к выходным ядрам идут по двум основным маршрутам – прямой и косвенный путь, начинающиеся от разных популяций ГАМК-ергических нейронов [24, 26, 27]. Одни популяции в качестве котрансмиттеров содержат диорфин и субстанцию P, а другие – энкефалин, который имеет большое значение в пресинаптическом контроле активности нигростриарных дофаминергических систем. Через тормозные ГАМК-ергические системы базальные ганглии оказывают влияние на ядра таламуса, в свою очередь посылающие проекции к коре головного мозга и на нисходящие пути к спинному мозгу [28].

Важная роль в механизмах регулирования двигательных функций базальными ганглиями принадлежит взаимодействию на уровне стриатума ГАМК-ергических и дофаминергических систем. Большое количество данных свидетельствует о том, что при болезни Паркинсона нарушение нигростриарной дофаминергической передачи в результате гибели нейронов компактной части черной субстанции наряду с торможением стриарных ГАМК-ергических проекций к внутреннему сегменту бледного шара и ретикулярной части черной субстанции приводит к активации ГАМК-ергических стриарных проекций к наружному сегменту бледного шара. Последнее при-

водит к растормаживанию субталамического ядра и активации его возбуждающих глутаматергических проекций к внутреннему сегменту бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Активность основных ГАМК-ергических путей, направляющихся от базальных ганглиев к ядрам таламуса и ретикулярной формации ствола, усиливается в результате изменений, вызванных как прямым, так и непрямым путями. Это приводит к торможению таламокортикальных нейронов и изменению активности нисходящих проекций к двигательному аппарату спинного мозга, что предположительно лежит в основе развития акинезии [26]. Следует отметить, что механизмы изменения активности эфферентных систем базальных ганглиев в результате нарушения нигростриарной дофаминергической трансмиссии являются значительно более сложными. Так, активация субталамического ядра может быть связана и с усилением активности возбуждающих корковых проекций, и с нарушением прямых связей ядра с дофаминергическими нейронами компактной части черной субстанции. Дофаминовые терминалы и рецепторы были обнаружены не только в стриатуме, но и в субталамическом ядре и других отделах базальных ганглиев (внутренний сегмент бледного шара, ретикулярная часть черной субстанции).

Хирургические вмешательства обходят систему допамина и приводят к уменьшению дисфункции в косвенном пути. Поэтому фармакологическое вмешательство, которое имитирует эти хирургические методы, может обеспечить паллиативную пользу большему числу пациентов без необходимости инвазивной хирургии. Кроме того, лечение путем обхода системы допамина должно приводить к меньшим побочным эффектам и может фактически замедлить процесс заболевания, нормализуя сверхактивный глутаматергический вход в дофаминсодержащие нейроны среднего мозга.

Противоположные тормозные и возбуждающие сигналы от прямого и косвенного путей, соответственно, обеспечивают тонкий баланс общей активности выходных ядер. Хотя это очень упрощенная модель схемы базальных ганглиев [24, 29, 30], она обеспечивает полезную основу для изучения их функции.

Многие ученые заинтересованы в роли метаботропных рецепторов глутамата (mGluRs) в функции базальных ганглиев, поскольку эти рецепторы могут служить полезными мишенями для лечения болезни Паркинсона [31, 32]. Способность ионотропных и метаботропных рецепторов глутамата модулировать нейротрансмиссию в базальных ганглиях делает их мишенями лечения болезни Паркинсона [21].

Метаботропные рецепторы глутамата состоят из семи трансмембранных доменов и связаны с G-белками, которые опосредуют большинство из эффектов активации этих рецепторов. Сами рецепторы состоят из двух субъединиц, одна из которых связывает глутамат [33]. Метаботропные рецепторы глутамата, имеющиеся в центральной нервной системе, относят к классу mGlu [34, 35]. Они отличаются от ионотропных тем, что медиатор, связываясь с ними, запускает процессы изменения в самой клетке [36]. Реагируя на сигнал, клетка синтезирует особые белки, которые заставляют нейроны образовывать новые связи между собой, а также регулировать количество медиатора, высвобождаемого нейроном, настраивая необходимую скорость мыслительных процессов. По функциональной активности их делят на 3 группы и 8 подтипов (табл. 1).

Таблица 1

Семейство	Рецепторы	Ген	Механизм	Функция	Агонисты и активаторы	Антагонисты	Синаптический сайт
Группа I	mGluR ₄	GRM1	G _q , ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓глутамат	Повышает активность NMDA-рецептора и риск эксайтотоксичности	3,5-dihydroхурфенилglycine		преим. постсинаптически
	mGluR ₅	GRM5	G _q , ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓глутамат				
Группа II	mGluR ₂	GRM2	G _i /G _o	Снижает активность NMDA-рецептора и риск эксайтотоксичности	эглумегад Biphenylindanone A DCG-IV	LY-341,495	преим. пресинаптически
	mGluR ₃	GRM3	G _i /G _o				
Группа III	mGluR ₄	GRM4	G _i /G _o	Снижает активность NMDA-рецептора и риск эксайтотоксичности	L-AP4		преим. пресинаптически
	mGluR ₆	GRM6	G _i /G _o				
	mGluR ₇	GRM7	G _i /G _o				
	mGluR ₈	GRM8	G _i /G _o				

mGluRs имеют способность оказывать нейромодулирующую роль как глутаматергической, так и ГАМК-ергической нейротрансмиссии, что очень интересно для разработки новых mGluR-лигандов, которые могут быть использованы для лечения различных неврологических и психических расстройств. [37]. Рецепторы mGluR₄ привлекли большое внимание в качестве терапевтической мишени [38–40]. Исследования показали, что наибольшее количество mGluR₄ находится в стриатопаллидальном синапсе косвенного пути базальных ганглиев [38, 41]. В 2003 г. Валенти и его коллеги описали модуляцию стриатопаллидального синапса и продемонстрировали, что снижение выделения ГАМК в стриатопаллидальном синапсе с помощью агониста mGluR₄-рецепторов может быть потенциально новым подходом для лечения регидно-брадикинетической формы болезни Паркинсона [42], поскольку считается, что усиленное ГАМК-ергическое торможение в этом синапсе играет важную роль в двигательной дисфункции при данной патологии. В исследовании Валенти показано, что электрическая стимуляция срезов мозга крысы вызывала ГАМК-опосредованное торможение постсинаптических токов во всех типах нейронов бледного шара. Важно отметить, что селективный агонист группы mGluR III-L-(+)-2-амино-4-фосфономасляная кислота (L-AP4) ингибировал эти постсинаптические токи путем уменьшения выделения ГАМК посредством пресинаптического механизма действия. Более того, L-AP4 показал фармакологический эффект, соответствующий активации mGluR₄ [43]. В целом эти данные показали, что активация mGluR₄ может уменьшить чрезмерное ингибирование нейронов бледного шара, которое, как предполагалось, происходит при болезни Паркинсона. Валенти и соавторы также обнаружил, что инъекции L-AP4 обеспечили прочную эффективность как при острой (галоперидолиндуцированной каталепсии, акинезии, вызванной респиратором), так и при хронической (асимметрия передних конечностей у односторонних 6-гидроксидопаминовых [6-OHDA] крыс) моделей болезни Паркинсона [42]. Кроме того, дальнейшие исследования показали, что активация mGluR₄ может влиять на возбуждающую нейротрансмиссию от субталамического ядра к черной субстанции, предполагая, что активация mGluR₄ может уменьшить высвобождение глутамата на умирающие дофаминергические нейроны [44]. Эта работа также подтверждается другими исследованиями нейрозащиты у грызунов, демонстрируя, что L-AP4 может защитить nigrostriатную систему от поражений, вызванных 6-гидроксидопамином [45]. В совокупности позволяют данные предположить, что селективная активация mGluR₄ должна быть дополнительно изучена как потенциально новый подход для лечения болезни Паркинсона.

Наряду с этим предполагается, что в развитии хорей и других гиперкинетических синдромов (тремор) могут иметь значение противоположные изменения взаимодействия нейротрансмиттеров в базальных ганглиях, что имеет большое значение для лечения дрожательной формы болезни Паркинсона. Снижение опосредуемого ГАМК-ергическими стриарными нейронами торможения наружного сегмента бледного шара в результате гибели ГАМК-ергических шиловидных нейронов стриатума или определенных фармакологических воздействиях приводит к торможению субталамического ядра и (вследствие этого) эфферентных систем, направляющихся к таламусу, что, в свою очередь, приводит к активации возбуждающих таламокортикальных проекций и повышению двигательной активности [43].

На базе Белгородского государственного национального исследовательского университета НИИ «Фармакология живых систем» было проведено исследование, направленное на изучение агониста mGluR₄-рецепторов – Рапиталама. Рапиталам является положительным аллостерическим модулятором mGluR₄-рецепторов [46]. Согласно литературным данным рецепторы mGluR₄ в большом количестве содержатся в синапсах стриаталлидарного пути, в частности, на нейронах внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции [47, 48]. Усиление ГАМК-ергического торможения от бледного шара и ретикулярной части черной субстанции на глутаматергические нейроны таламуса происходит в результате активации mGluR₄-рецепторов посредством Рапиталама. За счет снижения глутаматергической передачи снижается уровень возбуждения в таламо-кортикальных проекциях, что приводит к устранению дисбаланса между тормозными и возбуждающими влияниями, смещенными в сторону возбуждения, лежащего в основе патогенеза дрожательной формы болезни Паркинсона. Более того, снижение уровня активности нейронов коры головного мозга в результате уменьшения возбуждающего влияния со стороны таламуса приводит к снижению активности нейронов стриатума. Известно, что 1–2 % нейронов стриатума представлены ацетилхолинсодержащими интернейронами. Таким образом, холиноблокирующее действие Рапиталама обусловлено снижением активирующего влияния со стороны корковых нейронов, что приводит к уменьшению активности нейронов стриатума, а следовательно, снижению уровня ацетилхолина [48–50].

Библиографический список

1. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 2116 с.
2. **Dauer, W.** Parkinson's disease: mechanisms and models / W. Dauer, S. Przedborski // *Neuron*. – 2003. – Vol. 39 (6) – P. 889–909.
3. **Schapira, A. H. V.** Neurobiology and treatment of Parkinson's disease / A. H. V. Schapira // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 30 (1). – P. 41–47.
4. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева, В. Г. Кучеряну, Н. В. Карабань. – М. : Медицина, 2002. – 315 с.
5. **Левин, О. С.** Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – М. : Медпрессинформ, 2012. – 315 с.
6. **Литвиненко, И. В.** Болезнь Паркинсона / И. В. Литвиненко. – М. : Миклош, 2006. – 216 с.
7. **Доброхотова, Т. А.** Паркинсонизм // *Нейропсихиатрия* / Т. А. Доброхотова, М. А. Засорина. – М. : Изд-во БИНОМ, 2006. – С. 223–226.
8. **Шток, В. Н.** Экстрапирамидные расстройства. Руководство для практических врачей / В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин, Н. В. Федорова. – М. : Медпресс-информ, 2002. – 606 с.
9. **Chaudhuri, K. R.** Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management / K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, A. H. V. Schapira // *Lancet Neurol.* – 2006 – Vol. 5 (3). – P. 235–245.
10. Болезнь Паркинсона: причины возникновения, проявления, стадии, лечение // Интернет-журнал СусодИнфо. – URL: <http://sosudinfo.ru/golova-i-mozg/bolezni-parkinsona/>
11. **Betarbet, R.** Animal models of Parkinson's diseases / R. Betarbet, T. B. Sherer, J. T. Greenamyre // *Biossays*. – 2002. – Vol. 24 (4). – P. 308–318.

12. **Langston, J. W.** The etiology of Parkinson's disease with emphasis on the MPTP story / J. W. Langston // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47 (6). – P. 153–S160.
13. **Warnke, P. C.** STN stimulation and neuroprotection in Parkinson's disease – when beautiful theories meet ugly facts / P. C. Warnke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 76 (9). – P. 1186–1187.
14. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys / B. A. Wallace, K. Ashkan, C. E. Heise, et al. // *Brain*. – 2007. – Vol. 130 (8). – P. 2129–2145.
15. **Голубев, В. Л.** Терапия поздних стадий болезни Паркинсона / В. Л. Голубев // *Пожилой пациент*. – 2010. – № 1 (2). – С. 3.
16. **Avdeeva, N. V.** The possibility of administration of glutamate receptors antagonists in the treatment of parkinson's disease / N. V. Avdeeva, V. A. Nikitina, I. S. Kochkaroova, A. S. Litvinova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 86–94.
17. **Chen, J. J.** Pharmacotherapy for Parkinson's disease / J. J. Chen, D. M. Swope // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 27 (12 Pt.2). – P. 161–173.
18. **Lester, D. B.** Acetylcholine-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders / D. B. Lester, T. D. Rogers, C. D. Blaha // *CNS Neurosci Ther.* – 2010 – Vol. 16 (13) – P. 137–162.
19. **Левин, О. С.** Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона / О. С. Левин // *Лечение нервных болезней*. – 2003. – № 4 (1). – С. 14–17.
20. **Федорова, Н. В.** Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона / Н. В. Федорова, И. Г. Смоленцева, О. С. Левин // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – Т. 8 (15). – С. 643–647.
21. **Stocchi, F.** The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations / F. Stocchi // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7 (10). – P. 1399–1407.
22. **Schapira, A. H. V.** The clinical relevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease / A. H. V. Schapira // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 515–520.
23. **Breit, S.** Deep brain stimulation / S. Breit, J. B. Schulz, A. L. Benabid // *Cell Tissue Res.* – 2004. – № 318 (1). – P. 275–288.
24. **Wichmann, T.** Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease / T. Wichmann, M. R. DeLong // *Adv. Neurol.* – 2003 – Vol. 91. – P. 9–18.
25. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons / C. R. Gerfen, T. M. Engber, L. C. Mahan et al. // *Science*. – 1990. – Vol. 250. – P. 1429–1432.
26. **Albin, R. L.** The functional anatomy of basal ganglia disorders / R. L. Albin, A. B. Young, J. B. Penney // *Trends Neurosci.* – 1989. – Vol. 12 (10). – P. 366–375.
27. **Ciliax, B.** Functional biochemistry and molecular neuropharmacology of the basal ganglia and motor systems. / B. Ciliax, J. Greenamyre, A. Levey // *Movement Disorders: Neurological principles and practice* / ed. Watts R. L. – New York : McGraw-Hill Professional. – 1997. – P. 99–118.
28. **Hopkins, C. R.** MGluR4-positive allosteric modulation as potential treatment for Parkinson's disease / C. R. Hopkins, C. W. Lindsley, C. M. Niswender // *Future Med Chem.* – 2009. – Vol. 1 (3). – P. 501–513.
29. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network / M. D. Bevan, P. J. Magill, D. Terman, J. P. Bolam, C. J. Wilson // *Trends Neurosci.* – 2002. – Vol. 25 (10). – P. 525–531.
30. **Betarbet, R.** Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases / R. Betarbet, T. B. Sherer, J. T. Greenamyre // *Exp Neurol.* – 2005. – Vol. 191 (1). – P. 17–27.

31. **Карабань, И. Н.** Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии / И. Н. Карабань // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 48.
32. **Blanpied, T. A.** Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block / T. A. Blanpied, R. J. Clarke, J. W. Johnson // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 3312–3322.
33. Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor / N. Kunishima, Y. Shimada, Y. Tsuji, T. Sato, M. Yamamoto, T. Kumasaka, S. Nakaniishi, H. Jingami, K. Morikawa // *Nature.* – 2000. – Vol. 407 (6807). – P. 971–977.
34. **Conn, P. J.** Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit / P. J. Conn, G. Battaglia, M. J. Marino, F. Nicoletti // *Nat Rev Neurosci.* – 2005. – Vol. 6 (10). – P. 787–798.
35. **Schoepp, D. D.** Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors / D. D. Schoepp, D. E. Jane, J. A. Monn // *Neuropharmacology.* – 1999. – Vol. 38 (10). – P. 1431–1476.
36. **Conn, P. J.** Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Ann. Rev. / P. J. Conn, J. P. Pin // Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 205–237.
37. **Marino, M. J.** Glutamate-based therapeutic approaches: allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors / M. J. Marino, P. J. Conn // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 6 (1). – P. 98–102.
38. **Corti, C.** Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS / C. Corti, L. Aldegheri, P. Somogyi, F. Ferraguti // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 110.(3). – P. 403–420.
39. **Marino, M. J.** Targeting the metabotropic glutamate receptor mGluR4 for the treatment of diseases of the central nervous system / M. J. Marino, J. F. Hess, N. Liverton // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5 (9). – P. 885–895.
40. **Yang, Z. Q.** Agonists and antagonists for group III metabotropic glutamate receptors 6, 7, and 8 / Z. Q. Yang // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5 (9). – P. 913–918.
41. **Bradley, S. R.** Distribution of group III mGluRs in rat basal ganglia with subtype-specific antibodies / S. R. Bradley, D. G. Standaert, A. I. Levey, P. J. Conn // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1999. – № 868. – P. 531–534.
42. Group III metabotropic glutamate receptor-mediated modulation of the striatopallidal synapse / O. Valenti, M. J. Marino, M. Wittmann et al. // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23 (18). – P. 7218–7226.
43. Allosteric modulation of group III metabotropic glutamate receptor 4: a potential approach to Parkinson's disease treatment / M. J. Marino, D. L. Williams Jr., J. A. O'Brien et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100 (23). – P. 13668–13673.
44. Group III metabotropic glutamate-receptor-mediated modulation of excitatory transmission in rodent substantia nigra pars compacta dopamine neurons / O. Valenti, G. Mannaioni, G. R. Seabrook, P. J. Conn, M. J. Marino // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 313 (3). – P. 1296–1304.
45. Selective activation of group III metabotropic glutamate receptors by L-(+)-2-amino-4-phosphonobutyric acid protects the nigrostriatal system against 6-hydroxydopamine toxicity *in vivo* / A. C. Vernon, V. Zbarsky, K. P. Datla, D. T. Dexter, M. J. Croucher // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 320 (1). – P. 397–409.
46. **Avdeeva, N. V.** Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam / N. V. Avdeeva, A. L. Kulikov, M. V. Pokrovskii, T. V. Avtina // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 3–8.
47. **Boraud, T.** From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control / T. Boraud, E. Bezard, B. Bioulac, C. E. Gross // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – Vol. 66 (4) – P. 265–283.

48. **Johnson, K. A.** Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease / K. A. Johnson, P. J. Conn, C. M. Niswender // *CNS and Neurological Disorders*. – 2009. – Vol. 8. № 6. – P. 475–491.
49. **DiChiara, G.** Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions / G. DiChiara, M. Morelli, S. Consolo // *Trends Neurosci*. – 1994. – Vol. 17. – P. 228–233.
50. **Pisani, A.** Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders / A. Pisani, G. Bernardi, J. Ding, D. J. Surmeier // *Trends Neurosci*. – 2007. – Vol. 30. – P. 545–553.

References

1. *Neurologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National guidelines]. Eds. E. I. Gusev, A. N. Konovalov, V. I. Skvortsova, A. B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 2116 p.
2. Dauer W., Przedborski S. *Neuron*. 2003, vol. 39 (6), pp. 889–909.
3. Schapira A. H. V. *Trends Pharmacol. Sci*. 2009, vol. 30 (1), pp. 41–47.
4. Kryzhanovskiy G. N., Karaban' I. N., Magaeva S. V., Kucheryanu V. G., Karaban N. V. *Bolezn' Parkinsona (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)* [Parkinson's disease (etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, prevention)]. Moscow: Meditsina, 2002, 315 p.
5. Levin O. S., Fedorova N. V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Medpressinform, 2012, 315 p.
6. Litvinenko I. V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Miklosh, 2006, 216 p.
7. Dobrokhotova T. A., Zazorina M. A. *Neyropsikhiatriya* [Neuropsychiatry]. Moscow: Izd-vo BINOM, 2006, pp. 223–226.
8. Shtok V. N., Ivanova-Smolenskaya I. A., Levin O. S., Fedorova N. V. *Ekstrapiramidnye rasstroystva. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey* [Extrapyramidal disorders. Guidelines for practitioners]. Moscow: Medpress-inform, 2002, 606 p.
9. Chaudhuri K. R., Healy D. G., Schapira A. H. V. *Lancet Neurol*. 2006, vol. 5 (3), pp. 235–245.
10. *Internet-zhurnal SusodInfo* [Online journal SosudInfo]. Available at: <http://sosudinfo.ru/golova-i-mozg/bolezn-parkinsona/>
11. Betarbet R., Sherer T. B., Greenamyre J. T. *Biossays*. 2002, vol. 24 (4), pp. 308–318.
12. Langston J. W. *Neurology*. 1996, vol. 47 (6), pp. 153–S160.
13. Warnke P. C. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2005, vol. 76 (9), pp. 1186–1187.
14. Wallace B. A., Ashkan K., Heise C. E., et al. *Brain*. 2007, vol. 130 (8), pp. 2129–2145.
15. Golubev V. L. *Pozhiloy patsient* [Elderly patient]. 2010, no. 1 (2), p. 3.
16. Avdeeva N. V., Nikitina V. A., Kochkarova I. S., Litvinova A. S. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016, vol. 2, no. 3, pp. 86–94.
17. Chen J. J., Swope D. M. *Pharmacotherapy*. 2007, vol. 27 (12 pt. 2), pp. 161–173.
18. Lester D. B., Rogers T. D., Blaha C. D. *CNS Neurosci Ther*. 2010, vol. 16 (13), pp. 137–162.
19. Levin O. S. *Lechenie nervnykh bolezney* [Treatment of nervous diseases]. 2003, no. 4 (1), pp. 14–17.
20. Fedorova N. V., Smolentseva I. G., Levin O. S. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2000, vol. 8 (15), pp. 643–647.
21. Stocchi F. *Expert Opin. Pharmacother*. 2006, vol. 7 (10), pp. 1399–1407.
22. Schapira A. H. V. *Mov. Disord*. 2008, vol. 23 (3), pp. 515–520.
23. Breit S., Schulz J. B., Benabid A. L. *Cell Tissue Res*. 2004, no. 318 (1), pp. 275–288.
24. Wichmann T., DeLong M. R. *Adv. Neurol*. 2003, vol. 91, pp. 9–18.
25. Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C. et al. *Science*. 1990, vol. 250, pp. 1429–1432.
26. Albin R. L., Young A. B., Penney J. B. *Trends Neurosci*. 1989, vol. 12 (10), pp. 366–375.

27. Ciliax B., Greenamyre J., Levey A. *Movement Disorders: Neurological principles and practice*. New York: McGraw-Hill Professional, 1997, pp. 99–118.
28. Hopkins C. R., Lindsley C. W., Niswender C. M. *Future Med Chem*. 2009, vol. 1 (3), pp. 501–513.
29. Bevan M. D., Magill P. J., Terman D., Bolam J. P., Wilson C. J. *Trends Neurosci*. 2002, vol. 25 (10), pp. 525–531.
30. Betarbet R., Sherer T. B., Greenamyre J. T. *Exp Neurol*. 2005, vol. 191 (1), pp. 17–27.
31. Karaban' I. N. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International neurological journal]. 2012, no. 2, p. 48.
32. Blanpied T. A., Clarke R. J., Johnson J. W. *J. Neurosci*. 2005, vol. 25, pp. 3312–3322.
33. Kunishima N., Shimada Y., Tsuji Y., Sato T., Yamamoto M., Kumasaka T., Nakanishi S., Jingami H., Morikawa K. *Nature*. 2000, vol. 407 (6807), pp. 971–7.
34. Conn P. J., Battaglia G., Marino M. J., Nicoletti F. *Nat Rev Neurosci*. 2005, vol. 6 (10), pp. 787–798.
35. Schoepp D. D., Jane D. E., Monn J. A. *Neuropharmacology*. 1999, vol. 38 (10), pp. 1431–1476.
36. Conn P. J., Pin J. P. *Pharmacol. Toxicol*. 1997, vol. 37, pp. 205–237.
37. Marino M. J., Conn P. J. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2006, vol. 6 (1), pp. 98–102.
38. Corti C., Aldegheri L., Somogyi P., Ferraguti F. *Neuroscience*. 2002, vol. 110 (3), pp. 403–420.
39. Marino M. J., Hess J. F., Liverton N. *Curr. Top. Med. Chem*. 2005, vol. 5 (9), pp. 885–895.
40. Yang Z. Q. *Curr. Top. Med. Chem*. 2005, vol. 5 (9), pp. 913–918.
41. Bradley S. R., Standaert D. G., Levey A. I., Conn P. J. *Ann. NY Acad. Sci*. 1999, no. 868, pp. 531–534.
42. Valenti O., Marino M. J., Wittmann M. et al. *J. Neurosci*. 2003, vol. 23 (18), pp. 7218–7226.
43. Marino M. J., D. L. Williams Jr., O'Brien J. A. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003, vol. 100 (23), pp. 13668–13673.
44. Valenti O., Mannaioni G., Seabrook G. R., Conn P. J., Marino M. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2005, vol. 313 (3), pp. 1296–1304.
45. Vernon A. C., Zbarsky V., Datla K. P., Dexter D. T., Croucher M. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2007, vol. 320 (1), pp. 397–409.
46. Avdeeva N. V., Kulikov A. L., Pokrovskii M. V., Avtina T. V. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016, vol. 2, no. 4, pp. 3–8.
47. Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C. E. *Prog. Neurobiol*. 2002, vol. 66 (4), pp. 265–283.
48. Johnson K. A., Conn P. J., Niswender C. M. *CNS and Neurological Disorders*. 2009, vol. 8, no. 6, pp. 475–491.
49. DiChiara G., Morelli M., Consolo S. *Trends Neurosci*. 1994, vol. 17, pp. 228–233.
50. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D. J. *Trends Neurosci*. 2007, vol. 30, pp. 545–553.

Авдеева Наталья Викторовна

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85)

E-mail: 7400468@mail.ru

Avdeeva Natal'ya Viktorovna

Candidate of medical sciences, research assistant, sub-department of pharmacology and clinical pharmacology, Belgorod State National Research University (85 Pobedy street, Belgorod, Russia)

Сидорова Светлана Александровна
кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра неврологии и нейрохирургии,
Курский государственный медицинский
университет (Россия, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, 3)
E-mail: feceris@rambler.ru

Sidorova Svetlana Aleksandrovna
Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of neurology
and neurosurgery, Kursk State
Medical University (3 K. Marksa
street, Kursk, Kursk region, Russia)

Поветкин Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии, Курский
государственный медицинский
университет (Россия, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, 3)
E-mail: psv46@kursknet.ru

Povetkin Sergey Vladimirovich
Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of clinical
pharmacology, Kursk State Medical
University (3 K. Marksa street, Kursk,
Kursk region, Russia)

Жернакова Нина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной
работе Медицинского института,
Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет (Россия,
г. Белгород, ул. Победы, 85)
E-mail: zernakova@bsu.edu.ru

Zhernakova Nina Ivanovna
Doctor of medical sciences, professor,
deputy director of the Medical Institute
for research, Belgorod State National
Research University (85 Pobedy street,
Belgorod, Russia)

Сернов Лев Николаевич
доктор медицинских наук, генеральный
директор, ООО «Фармконсалтинг»
(Россия, Московская область,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 19)
E-mail: sernovlev@yandex.ru

Sernov Lev Nikolaevich
Doctor of medical sciences, director
general, "Pharmconsulting" LLC.
(19 Kirova street, Staraya Kupavna,
Moscow region, Russia)

УДК 616.858

Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mGluR₄ как потенциальный подход к лечению болезни Паркинсона / Н. В. Авдеева, С. А. Сидорова, С. В. Поветкин, Н. И. Жернакова, Л. Н. Сернов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 3 (47). – С. 194–206. – DOI 10.21685/2072-3032-2018-3-18.