

УДК 615.213

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

Научная статья



Антидискинетическая активность новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в экспериментальной модели паркинсонизма с введением 6-гидроксидофамина

В.Д. Дергачев¹, Е.Е. Яковлева^{1,2}, М.А. Брусина¹, Е.Р. Бычков¹, Л.Б. Пиотровский¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Актуальность. Заместительная терапия леводопой остается в настоящее время клиническим методом выбора для пациентов с болезнью Паркинсона, но примерно у 80 % пациентов, получающих лечение, развивается индуцированная леводопой дискинезия на поздних стадиях заболевания. Исследуемые вещества представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Их фармакологический эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что, наряду с высокой эффективностью, позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существующими лекарственными средствами данной фармакологической группы.

Цель — изучение антидискинетического действия производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты ИЭМ2295 и ИЭМ2296.

Материалы и методы. Модель основана на токсическом действии 6-гидроксидофамина на мозговую ткань крыс. 1-я (контрольная) группа крыс получала инъекции только леводопы и бенсеразида, 2-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемое вещество ИЭМ2295, 3-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемое вещество ИЭМ2296. Каждая группа оценивалась по 3 критериям нарушений двигательных функций: дискинезия конечностей, осевая дискинезия и жевательная дискинезия. Оценка выраженности двигательных функций проводилась по шкале от 0 до 4 баллов на 35, 70, 105 и 140-й минутах после введения вышеперечисленных веществ, где 0 — это отсутствие патологических движений, а 4 — наиболее выраженная степень патологических движений.

Результаты. Анализ результатов показал, что наибольший эффект снижения выраженности дискинезии конечностей, осевой дискинезии и жевательной дискинезии у крыс наблюдался на 105-й и 140-й минутах после введения исследуемых веществ. Статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением исследуемых веществ были выявлены на всех временных точках для дискинезии конечностей, на 35, 105 и 140-й минутах для осевой дискинезии, а также на 105-й и 140-й минутах для жевательной дискинезии.

Заключение. Производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты ИЭМ2295 и ИЭМ2296 обладают противопаркинсонической и антидискинетической активностью, так как снижают выраженность нарушений двигательных функций у крыс с индуцированной леводопой дискинезией в условиях экспериментальной модели паркинсонизма. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Ключевые слова: дискинезии; паркинсонизм; болезнь Паркинсона; NMDA; 6-гидроксидофамин; леводопы-индуцированные осложнения.

Как цитировать

Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Антидискинетическая активность новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в экспериментальной модели паркинсонизма с введением 6-гидроксидофамина // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 161–168. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

Research Article

Antidyskinetic activity of new derivatives of inydazol-4,5-dicarboxylic acid in a parkinsonism experimental model due to administration of 6-hydroxydopamine

Vladimir D. Dergachev¹, Ekaterina E. Yakovleva^{1,2}, Mariya A. Brusina¹,
Eugeny R. Bychkov¹, Levon B. Piotrovskiy¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

BACKGROUND: Levodopa therapy currently remains the clinical method of choice for patients with Parkinson's disease. However, in the late stages of the disease, approximately 80% of patients receiving treatment developed levodopa-induced dyskinesia. The studied substances are derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acid. Their pharmacological effect is produced due to interaction with the recognition site of NMDA receptor, which, together with their high efficiency, implies that they are safer than previously available drugs in this pharmacological group.

AIM: To study the antidyskinetic effect of IEM2295 and IEM2296 derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acid.

MATERIALS AND METHODS: The model is based on the toxic effect of 6-hydroxydopamine on rat brain tissue. The first (control) group of rats received injections of only Levodopa and Benserazide, the second group received injections of Levodopa, Benserazide, and the test substance IEM2295, and the third group received injections of Levodopa, Benserazide and the test substance IEM2296. Each group was evaluated based on three criteria: motor function violations, limb dyskinesia, and axial and chewing dyskinesia. The severity of motor functions was graded on a scale of 0 to 4 points at 35, 70, 105, and 140 minutes after injection of the above substances, where 0 and 4 represent the absence and most pronounced degree of pathological movements, respectively.

RESULTS: The result analysis showed that the greatest effect on reducing the severity of limb dyskinesia, axial dyskinesia, and chewing dyskinesia in rats was observed at 105 and 140 minutes after injections of the studied substances. Statistically significant differences between the control group and rats receiving injections of the studied substances were revealed at all the time points for limb dyskinesia; i.e., at 35, 105, and 140 minutes for axial dyskinesia and at 105 and 140 minutes for chewing dyskinesia.

CONCLUSIONS: In the experimental model of parkinsonism, IEM2295 and IEM2296 show antiparkinsonian and antidyskinetic activity because they reduce the severity of motor function disorders in rats with levodopa-induced dyskinesia. The results indicate the prospects for continued development of these substances and further research for effective and safe antiparkinsonian agents among compounds of this class.

Keywords: 6-hydroxydopamine; dyskinesia; levodopa-induced complications; NMDA; Parkinson's disease; parkinsonism

To cite this article

Dergachev VD, Yakovleva EE, Brusina MA, Bychkov ER, Piotrovskiy LB, Shabanov PD. Antidyskinetic activity of new derivatives of inydazol-4,5-dicarboxylic acid in a parkinsonism experimental model due to administration of 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):161–168. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

Received: 10.07.2023

Accepted: 02.08.2023

Published: 25.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Паркинсона (БП) оказывает большое влияние на общество. По причинам, которые еще не до конца понятны, заболеваемость и распространенность этого заболевания быстро возросли за последние два десятилетия, что, возможно, связано с прогрессирующим старением населения. Личностный эффект БП огромен. Заместительная терапия леводопой остается в настоящее время клиническим методом выбора для пациентов с болезнью Паркинсона, но примерно у 80 % пациентов с БП, получающих лечение, развивается индуцированная леводопой дискинезия (LID) на поздних стадиях заболевания [1, 2]. Уникальность дегенеративного заболевания в том, что его продолжительность может составлять десятилетия [3, 4].

Двигательные симптомы включают брадикинезию, мышечную ригидность, тремор в состоянии покоя и поструральную неустойчивость. Кроме того, у пациентов с БП также наблюдается ряд немоторных симптомов, таких как нарушения сна, деменция, сенсорные нарушения и вегетативные дисфункции [5–7].

Типичное течение болезни — это медленное прогрессирование с нарастающей инвалидизацией пациентов. Болезнь Паркинсона также создает серьезную нагрузку на людей, осуществляющих уход за больными. Для общества БП — растущее социально-экономическое бремя [8, 9].

Выраженная гетерогенность симптоматики делает БП идеальным заболеванием для доказательной медицины, в которой различные методы лечения — фармакотерапия, нейрохирургия и реабилитация — должны подбираться индивидуально в соответствии с приоритетами и потребностями каждого человека и, в конечном счете, с его генетическими или другими специфическими биологическими особенностями. Однако это важное достижение в направлении персонализированной медицины не следует переоценивать: люди с БП также имеют общие патофизиологические пути, такие как нейровоспаление или митохондриальная дисфункция, таким образом, некоторые методы лечения, вероятно, принесут пользу многим, казалось бы отличающимся по формам развития заболевания людям [6, 10].

Роль глутамата и NMDA-рецепторов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге и участвует в регуляции многих неврологических функций. NMDA-рецепторы — это подтип глутаматных рецепторов, которые играют важную роль в синаптической пластичности, обучения и памяти. При БП появляется все больше свидетельств того, что нарушение регуляции NMDA-рецепторов может способствовать патофизиологии заболевания [11, 12].

Считается, что одним из основных способов вовлечения NMDA-рецепторов в БП является феномен эксайтотоксичности. По мере снижения уровня дофамина в головном мозге происходит относительное увеличение высвобождения глутамата, что может привести к чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов и в итоге привести к повреждению нейронов. В дополнение к их роли в эксайтотоксичности, NMDA-рецепторы также могут быть вовлечены в развитие связанных с БП немоторных симптомов, таких как когнитивные нарушения и депрессия. Исследования показали, что функция NMDA-рецепторов изменяется в различных областях мозга при БП, и что эти изменения могут способствовать развитию этих немоторных симптомов [11, 13, 14].

В то время как роль глутамата при БП все еще активно исследуется, прицел на глутаматную нейротрансмиссию может представлять собой потенциально новый терапевтический подход к этому заболеванию. Например, лекарственные вещества, которые модулируют глутаматные рецепторы или снижают высвобождение глутамата, показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях и клинических испытаниях [15, 16].

Влияние леводопы на развитие дискинезий

Наиболее часто используемым средством для лечения БП является леводопа, назначаемая в сочетании с карбидопой. Практически все пациенты с БП проходят заместительную терапию дофамином с использованием леводопы с прогрессированием заболевания. Однако, несмотря на то что леводопа является золотым стандартом в лечении БП и обладает способностью значительно облегчать симптомы БП, при длительном приеме она сопровождается побочными эффектами [17, 18].

Примерно у 80 % пациентов с БП, получающих лечение, развивается индуцированная леводопой дискинезия (Levodopa-induced dyskinesia, LID) на поздних стадиях заболевания. Более глубокое понимание патологических механизмов LID и возможных способов их компенсации значительно улучшило бы исходы лечения пациентов с БП, снизило комплексность применения лекарств и побочные эффекты, таким образом улучшив качество жизни и продлив их жизненный цикл. В России для терапии БП зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор — амантадин, доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов. В настоящее время амантадин и другие исследуемые лиганды NMDA-рецепторов являются наиболее актуальными способами избавления от LID [1, 2, 19, 20].

Цель исследования — изучение антидискинетического действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИЗМ2295, ИЗМ2296). Основываясь на результатах предыдущих исследований активности производных имидазол-дикарбоновых кислот (ИДК) было сделано предположение, что с учетом схожести фармакологического действия амантадина

и изучаемых соединений, ИЗМ2295 и ИЗМ2296 будут проявлять выраженную антидискинетическую активность [21–23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было изучено 25 крыс, часть из которых исключили из исследования в ходе эксперимента. Модель основывается на токсическом действии 6-гидроксидофамина (6-ГОДА) на мозговую ткань крыс [24, 25]. В связи с тем, что 6-ГОДА плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, раствор вводили непосредственно в ткань мозга через заранее обеспеченный трепанационный доступ (оперативное вмешательство проводилось в асептических условиях с предварительным проведением анестезиологического пособия). За 30 мин до введения 6-ГОДА производилась внутрибрюшинная инъекция дезипрамина с целью усиления селективного токсического действия в отношении дофаминовых нейронов. Подготовленный раствор 6-ГОДА вводили унилатерально в компактную область черной субстанции по координатам стереотаксического атласа. Нейротоксин вводился с помощью шприца Гамильтона со скоростью 1 мкл/мин.

Спустя 3 нед. после операции животных помещали в поликарбонатные боксы и с целью оценки выраженности повреждающего действия нейротоксина вводили однократно d-амфетамин сульфат. Спустя 30 мин проводили регистрацию ипсилатеральных движений (симптомы повреждения клеток черной субстанции), после чего крысы, продемонстрировавшие симптоматику, вводились в эксперимент. Оставшиеся животные были разделены на 3 группы по 6 штук в каждой. Первая (контрольная) группа крыс получала инъекции только леводопы и бенсеразида, 2-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемого вещества ИЗМ2295 в дозе 30 мг/кг, 3-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемого вещества ИЗМ2296 в дозе 20 мг/кг. Дозы изучаемых соединений выбирались на основании результатов проведенных ранее экспериментов,

показавших наиболее высокую антипаркинсоническую активность.

Каждая группа оценивалась по 3 критериям нарушений двигательных функций: дискинезия конечностей, осевая дискинезия и жевательная дискинезия.

Оценка выраженности двигательных функций проводилась по шкале от 0 до 4 баллов на 35, 70, 105-й и 140-й минутах после введения вышеперечисленных веществ, где 0 — это отсутствие патологических движений, а 4 — это наиболее выраженная степень патологических движений.

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 рангового критерия Ньюмана – Кейлса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке дискинезии конечностей (рис. 1) были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением исследуемого вещества ИЗМ2295 на 70-й минуте ($p = 0,028846$), 105-й минуте ($p = 0,000203$) и 140-й минуте ($p = 0,000195$), а также между группой контроля и группой крыс с введением исследуемого вещества ИЗМ2296 на 70-й минуте ($p = 0,039564$), 105-й минуте ($p = 0,000208$) и 140-й минуте ($p = 0,000173$).

При оценке осевой дискинезии (рис. 2) были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и 2-й группой на 35-й минуте ($p = 0,027807$), 105-й минуте ($p = 0,005529$) и 140-й минуте ($p = 0,001275$), а также между группой контроля и 3-й группой на 105-й минуте ($p = 0,019900$) и 140-й минуте ($p = 0,001174$).

При оценке жевательной дискинезии (рис. 3) были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и 2-й группой на 105-й минуте ($p = 0,009257$) и 140-й минуте ($p = 0,000461$), а также между группой

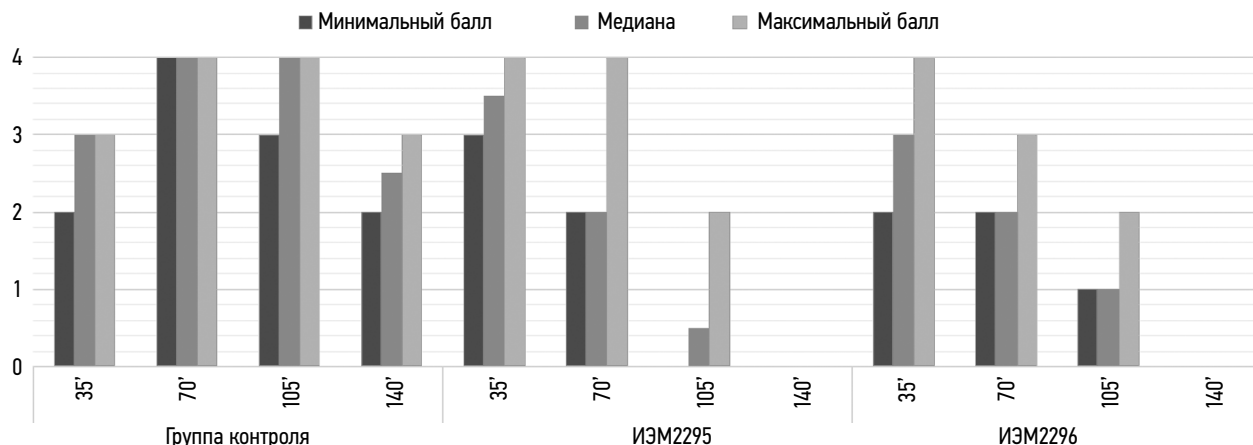


Рис. 1. Результаты оценки дискинезии конечностей

Fig. 1. Results of the assessment of limb dyskinesia

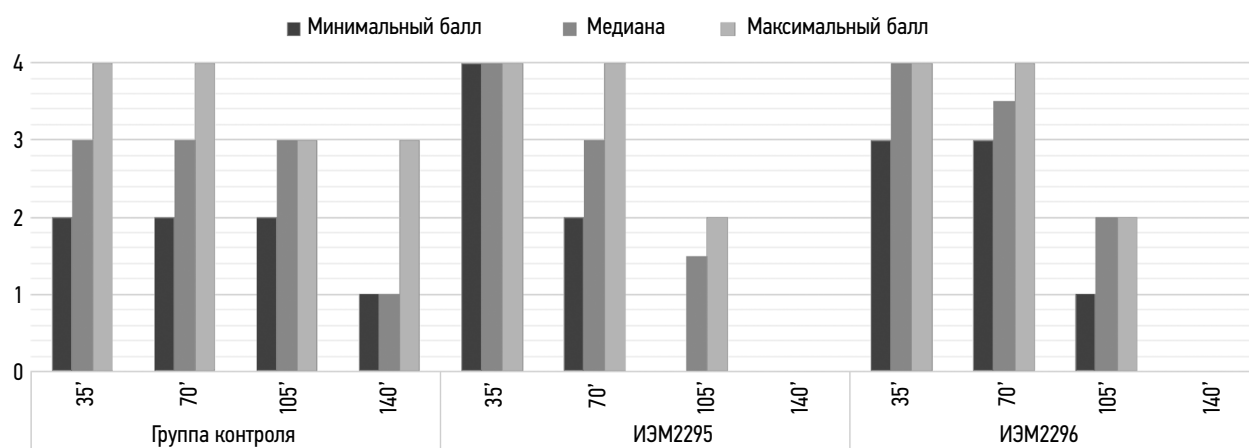


Рис. 2. Результаты оценки осевой дискинезии

Fig. 2. Results of the assessment of axial dyskinesia

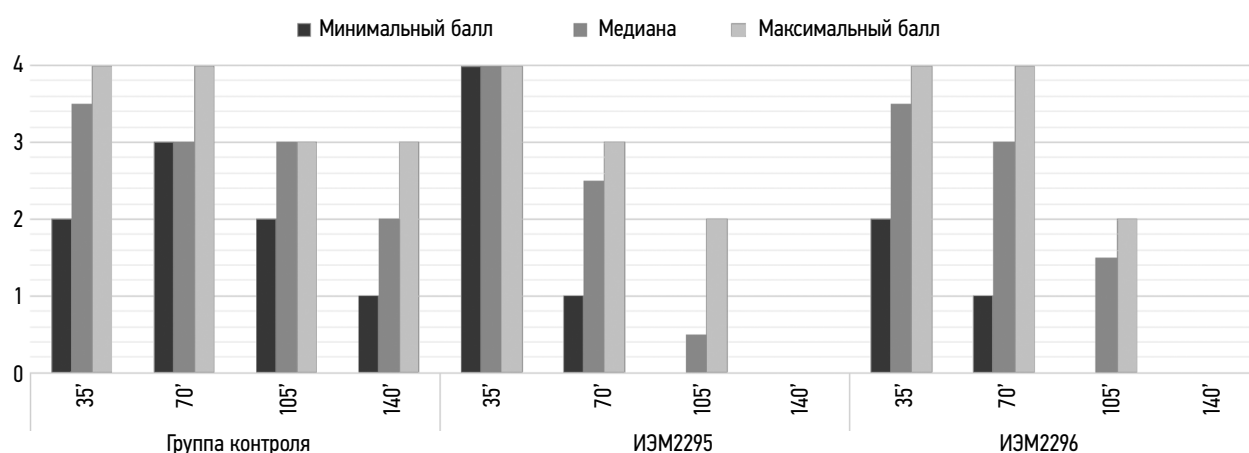


Рис. 3. Результаты оценки жевательной дискинезии

Fig. 3. Results of the assessment of chewing dyskinesia

контроля и 3-й группой на 105-й минуте ($p = 0,020323$) и 140-й минуте ($p = 0,000266$).

В остальных случаях статистически значимых различий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам эксперимента можно сделать вывод, что новые лиганды глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — 1,2-замещенные имидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (ИЗМ2295 и ИЗМ2296) обладают противопаркинсонической и антидискинетической активностью, так как снижают выраженность нарушений двигательных функций у крыс с леводопа-индуцированными дискинезиями в условиях экспериментальной модели паркинсонизма.

Анализ результатов показал, что наибольший эффект снижения выраженности дискинезии конечностей, осевой дискинезии и жевательной дискинезии у крыс наблюдался на 105-й и 140-й минутах после введения исследуемых веществ. Статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением

исследуемых веществ были выявлены на всех временных точках для дискинезии конечностей, на 35, 105 и 140-й минутах для осевой дискинезии, а также на 105-й и 140-й минутах для жевательной дискинезии.

Основная гипотеза заключается в том, что новые лиганды глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — 1,2-замещенные имидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (ИЗМ2295 и ИЗМ2296) обладают антидискинетической активностью благодаря своей способности неконкурентного антагонизма, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с гиперактивными глутаматными рецепторами полосатого тела помогает избавиться от дискинезий пика дозы [18, 26–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исучаемые соединения проявили выраженную антидискинетическую активность в модели с введением 6-ГОДА. Учитывая их влияние на глутаматергическую систему, можно заключить, что наиболее эффективным способом применения в будущем станет комбинация с другими

противопакинсоническими препаратами, что позволит взаимодействовать со всеми патогенетическими звеньями БП [29].

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.Д. Дергачев, Е.Е. Яковлева, М.А. Брусина, Е.Р. Бычков — написание статьи, анализ данных; Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2022-0004 Минобрнауки России.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.D. Dergachev, E.E. Yakovleva, M.A. Brusina, E.R. Bychkov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; L.B. Piotrovskiy, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was supported by State Programme FGWG-2022-0004, Ministry of Science and High Education of Russia.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia // *J. Neural. Transm.* 2018. Vol. 125, No. 8. P. 1237–1250. DOI: 10.1007/s00702-018-1869-1
2. Schwab R.S., England A.C. Jr., Poskanzer D.C. Amantadine in the treatment of parkinson's disease // *JAMA.* 1969. Vol. 208. No. 7.
3. Savica R., Grossardt B.R., Rocca W.A., et al. Parkinson disease with and without Dementia: a prevalence study and future projections // *Mov. Disord.* 2018. Vol. 33, No. 4. P. 537–543. DOI: 10.1002/mds.27277
4. Chen Z., Li G., Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 134. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104700
5. Fereshtehnejad S.M., Yao C., Pelletier A., et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study // *Brain.* 2019. Vol. 142, No. 7. P. 2051–2067. DOI: 10.1093/brain/awz111
6. Cersosimo M.G., Raina G.B., Pellene L.A., et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression // *Biomed Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 1–6. DOI: 10.1155/2018/9642524
7. Jankovic J., Tan E.K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol. 91, No. 8. P. 795–808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338
8. Draoui A., El Hiba O., Aimrane A., et al. Parkinson's disease: from bench to bedside // *Rev. Neurol. (Paris).* 2020. Vol. 176, No. 7–8. P. 543–559. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.11.002
9. Pajares M., I. Rojo A., Manda G., et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications // *Cells.* 2020. Vol. 9, No. 7. DOI: 10.3390/cells9071687
10. Fernández-Montoya J., Avendaño C., Negro P. The Glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 19, No. 1. DOI: 10.3390/ijms19010069
11. 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. DOI: 10.17116/jnevro201811851138

12. Yasuhara T. Neurobiology research in Parkinson's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 3. DOI: 10.3390/ijms21030793

13. Bhattacharya S., Ma Y., Dunn A.R., et al. NMDA receptor blockade ameliorates abnormalities of spike firing of subthalamic nucleus neurons in a parkinsonian nonhuman primate // *J. Neurosci. Res.* 2018. Vol. 96, No. 7. P. 1324–1335. DOI: 10.1002/jnr.24230

14. Nuzzo T., Punzo D., Devoto P., et al. The levels of the NMDA receptor co-agonist D-serine are reduced in the substantia nigra of MPTP-lesioned macaques and in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. DOI: 10.1038/s41598-019-45419-1

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 // *J. Neurophysiol.* 2018. Vol. 119, No. 3. P. 957–970. DOI: 10.1152/jn.00681.

16. Christoffersen 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. Vol. 67, No. 2. P. 373–381. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00047-m

17. Cerri S., Blandini F. An update on the use of non-ergot dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease // *Expert Opin. Pharmacother.* 2020. Vol. 21, No. 18. P. 2279–2291. DOI: 10.1080/14656566.2020.1805432

18. Kwon D.K., Kwatra M., Wang J., et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: pathogenesis and emerging treatment strategies // *Cells.* 2022. Vol. 11, No. 23. DOI: 10.3390/cells11233736

19. Danysz W., Parsons C.G., Kornhuber J., et al. Amino acid antagonists as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents — preclinical studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. Vol. 21, No. 4. P. 455–468. DOI: 10.1016/s0149-7634(96)00037-1

20. Müller T., Kuhn W., Möhr J.D. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia

sia // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2019. Vol. 20, No. 10. P. 1181–1187. DOI: 10.1080/14656566.2019.1612365

21. Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., и др. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2020. Т. 19, № 3. С. 41–47. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.5

22. Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., и др. Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза // *Медицинский Совет.* 2021. № 12. С. 406–412. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-406-412

23. Dergachev V.D., Yakovleva E.E., Brusina M.A., et al. Investigation of antiparkinsonian activity of new imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives on the experimental model of catalepsy // *Research Results in Pharmacology.* 2023. Т. 9, № 1. С. 41–47. DOI: 10.18413/rrpharmacology.9.10006

24. Guimarães R.P., Ribeiro D.L., Dos Santos K.B., et al. The 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease // *J. Vis. Exp.* 2021. No. 176. DOI: 10.3791/62923

25. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева. Москва: Гриф и К, 2012.

26. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., и др. Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020. Т. 12, № 1. С. 87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

27. Thanvi B., Lo N., Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment // *Postgrad. Med. J.* 2007. Vol. 83, No. 980. P. 384–388. DOI: 10.1136/pgmj.2006.054759

28. Яковлева Е.Е., Фокша С.П., Брусина М.А., и др. Исследование противосудорожной активности новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2020. Т. 18, № 2. С. 149–154. DOI: 10.17816/RCF182149-154

29. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference? // *J. Parkinsons Dis.* 2019. Vol. 9, No. 3. P. 501–515. DOI: 10.3233/JPD-191683

REFERENCES

1. Perez-Lloret S, Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neural Transm.* 2018;125(8):1237–1250. DOI: 10.1007/s00702-018-1869-1

2. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA.* 1969;208(7).

3. Savica R, Grossardt BR, Rocca WA, et al. Parkinson disease with and without Dementia: a prevalence study and future projections. *Mov Disord.* 2018;33(4):537–543. DOI: 10.1002/mds.27277

4. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020;134. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104700

5. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain.* 2019;142(7):2051–2067. DOI: 10.1093/brain/awz111

6. Cersosimo MG, Raina GB, Pellene LA, et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1–6. DOI: 10.1155/2018/9642524

7. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338

8. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, et al. Parkinson's disease: from bench to bedside. *Rev Neurolog (Paris).* 2020;176(7–8):543–559. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.11.002

9. Pajares M, I. Rojo A, Manda G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. *Cells.* 2020;9(7). DOI: 10.3390/cells9071687

10. Fernández-Montoya J, Avendaño C, Negrodo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1). DOI: 10.3390/ijms19010069

11. Mironova YuS, Zhukova NG, Zhukova IA, et al. Parkinson's disease and glutamatergic system. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(5):138–142. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201811851138

12. Yasuhara T. Neurobiology research in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3). DOI: 10.3390/ijms21030793

13. Bhattacharya S, Ma Y, Dunn AR, et al. NMDA receptor blockade ameliorates abnormalities of spike firing of subthalamic nucleus neurons in a parkinsonian nonhuman primate. *J Neuro Res.* 2018;96(7):1324–1335. DOI: 10.1002/jnr.24230

14. Nuzzo T, Punzo D, Devoto P, et al. The levels of the NMDA receptor co-agonist D-serine are reduced in the substantia nigra of MPTP-lesioned macaques and in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients. *Sci Rep.* 2019;9(1). DOI: 10.1038/s41598-019-45419-1

15. Himmelberg MM, West RJH, Elliott CJH, et al. Abnormal visual gain control and excitotoxicity in early-onset Parkinson's disease *Drosophila* models. *J Neurophysiol.* 2018;119(3):957–970. DOI: 10.1152/jn.00681

16. Christoffersen CL, Meltzer LT. 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;67(2):373–381. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00047-m

17. Cerri S, Blandini F. An update on the use of non-ergot dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Exp Opin Pharmacother.* 2020;21(18):2279–2291. DOI: 10.1080/14656566.2020.1805432

18. Kwon DK, Kwatra M, Wang J, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: pathogenesis and emerging treatment strategies. *Cells.* 2022;11(23). DOI: 10.3390/cells11233736

19. Danyasz W, Parsons CG, Kornhuber J, et al. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents —

preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997;21(4):455–468. DOI: 10.1016/s0149-7634(96)00037-1

20. Müller T, Kuhn W, Möhr JD. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia. *Exp Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1181–1187. DOI: 10.1080/14656566.2019.1612365

21. Iakovleva EE, Brusina MA, Bychkov ER, et al. Antiparkinsonian activity of new ligands of the glutamate NMDA-receptor complex — imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii.* 2020;19(3):41–47. (In Russ.) DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.5

22. Dergachev VD, Yakovleva EE, Brusina MA, et al. Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesia test. *Meditsinskiy sovet (Medical Council).* 2021;(12):406–412. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-406-412

23. Dergachev VD, Yakovleva EE, Brusina MA, et al. Investigation of antiparkinsonian activity of new imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives on the experimental model of catalepsy. *Research Results in Pharmacology.* 2023;9(1):41–47. DOI: 10.18413/rppharmacology.9.10006

24. Guimarães RP, Ribeiro DL, Dos Santos KB, et al. The 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *J Vis Exp.* 2021;(176). DOI: 10.3791/62923

25. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1. Ed. by A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, A.N. Vasil'ev, et al. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)

26. Tappakhov AA, Popova TE, Govorova TG, et al. Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):87–92. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

27. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J.* 2007;83(980):384–388. DOI: 10.1136/pgmj.2006.054759

28. Iakovleva EE, Foksha SP, Brusina MA, et al. Studying the anticonvulsive activity of new ligands of NDMA-receptor complex — imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(2):149–154. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF182149-154

29. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference? *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):501–515. DOI: 10.3233/JPD-191683

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Дмитриевич Дергачев**, аспирант; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: dergachevvd@mail.ru

Екатерина Евгеньевна Яковлева, канд. мед. наук, научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-0270-0217; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

Мария Александровна Брустина, канд. хим. наук, младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0001-8433-120X; eLibrary SPIN: 8953-8772; e-mail: mashasemen@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Левон Борисович Пиотровский, д-р биол. наук, руководитель лаборатории; ORCID: 0000-0001-8679-1365; eLibrary SPIN: 2927-6178; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vladimir D. Dergachev**, postgraduate student; 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia. E-mail: dergachevvd@mail.ru

Ekaterina E. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), researcher; ORCID: 0000-0002-0270-0217; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

Mariya A. Brusina, Cand. Sci. (Chem.), junior researcher; ORCID: 0000-0001-8433-120X; eLibrary SPIN: 8953-8772; e-mail: mashasemen@gmail.com

Eugenii R. Bychkov, Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Levon B. Piotrovskiy, Dr. Sci. (Biol.), professor, head of the Laboratory; ORCID: 0000-0001-8679-1365; eLibrary SPIN: 2927-6178; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor and head of the Department; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author