

УДК 615.213

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20117-28>

Обзорная статья

# Роль глутаматного рецепторного комплекса в организме. NMDA-лиганды при нейродегенеративных процессах — современное состояние проблемы

В.Д. Дергачев<sup>1</sup>, Е.Е. Яковлева<sup>1,2</sup>, Е.Р. Бычков<sup>1</sup>, Л.Б. Пиотровский<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

(S)-глутаминовая кислота (глутамат) — основной возбуждающий медиатор в центральной нервной системе, ответственный за регулирование многих физиологических функций. Дисфункция глутаматергической системы характеризует множество патологических состояний в неврологии и психиатрии, а аберрантная функция глутаматных рецепторов играет ключевую роль в развитии нейродегенеративных процессов. Глутамат имеет решающее значение для обеспечения физиологических функций мозга, включая память, обучение и моторные реакции. Кроме того, глутамат участвует в регуляции деятельности периферической нервной и эндокринной систем. Рецепторы глутамата — критически важные молекулы, необходимые для обеспечения работы мозга: они модулируют нейротрансмиссию и регулируют силу возбуждающей и тормозной передачи в нервной системе. В этой связи применение лекарственных средств, воздействующих на глутаматергическую передачу, оказывает влияние на важнейшие процессы нейрональной трансмиссии. Исследование и разработка фармакологических агентов, вовлекаемых в процессы глутаматной передачи, являются актуальными задачами современной нейропсихофармакологии и преследуют цели усовершенствования эффективности и безопасности имеющихся в настоящее время глутаматергических молекул.

**Ключевые слова:** глутамат; глутаматный рецептор; нейродегенерация; NMDA-антагонисты; безопасность.

## Как цитировать:

Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Роль глутаматного рецепторного комплекса в организме. NMDA-лиганды при нейродегенеративных процессах — современное состояние проблемы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 1. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20117-28>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20117-28>

Review Article

# Role of glutamate receptor complex in the organism. Ligands of NMDA receptors in neurodegenerative processes – a modern state of the problem

Vladimir D. Dergachev<sup>1</sup>, Ekaterina E. Yakovleva<sup>1,2</sup>, Eugenio R. Bychkov<sup>1</sup>,  
Levon B. Piotrovskiy<sup>1</sup>, Petr D. Shabanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

(S)-glutamic acid (glutamate) is the main excitatory mediator in the central nervous system, responsible for regulating of many physiological functions. Dysfunction of the glutamatergic system characterizes of many pathological conditions in neurology and psychiatry, and the aberrant function of glutamate receptors plays a key role in the development of neurodegenerative processes. Glutamate is crucial for many aspects of normal brain function, including memory, learning, and motor planning. In addition, glutamate is involved in the regulation of the peripheral nervous and endocrine systems. Glutamate receptors are critically important molecules necessary for the physiological functioning of the brain: they modulate neurotransmission and regulate the strength of excitatory and inhibitory transmission in the nervous system. In this regard, the use of drugs that affect glutamatergic transmission has an impact on the most important processes of neuronal transmission. The research and development of pharmacological agents involved in the processes of glutamate transmission is a relevant task of modern neuropsychopharmacology and has a purpose to improve the effectiveness and safety of available glutamatergic molecules.

**Keywords:** glutamate; glutamate receptor; neurodegeneration; NMDA antagonists; safety.

**To cite this article:**

Dergachev VD, Yakovleva EE, Bychkov ER, Piotrovskiy LB, Shabanov PD. Role of glutamate receptor complex in the organism. Ligands of NMDA receptors in neurodegenerative processes – a modern state of the problem. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(1):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20117-28>

Received: 18.01.2022

Accepted: 14.02.2022

Published: 29.03.2022

## NMDA-РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС

Физиологическая активность глутамата обусловлена его взаимодействием с одной из основных групп рецепторов: ионотропными (включают разнообразные ионные каналы, которые в большинстве случаев напрямую связываются с глутаминовой кислотой и таким образом изменяют проницаемость мембраны для катионов) и метаботропными (состоят из семи белков трансмембранного домена и изменяют гомеостаз клетки через систему вторичных мессенджеров, сопряженных с G-белком) [5].

Ионотропные глутаматные рецепторы (iGluRs) в свою очередь подразделяют на 4 подвида, названные по селективному агонисту: NMDA (N-метил-D-аспарагиновая кислота), AMPA ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота); каинатные рецепторы (каиновая кислота) и дельта или орфановые рецепторы (GluR $\delta$ 1 и GluR $\delta$ 2) (с однозначно неустановленными эндогенными лигандами, но доказанной значимой ролью в контроле мозжечковых функций) [6, 7]. Группу метаботропных рецепторов подразделяют на 3 подтипа, причем метаботропные рецепторы 1-го подтипа оказывают положительное модулирующее влияние на ионотропные рецепторы, осуществляющие передачу информации по инозитол-фосфатному пути; рецепторы 2-го и 3-го подтипов — отрицательное модулирующее влияние на ионотропные рецепторы, осуществляя передачу сигнала по аденилат-циклизному пути [8].

NMDA-рецептор — наиболее изученный и важнейший рецепторный комплекс, встречающийся в большинстве нейронов головного мозга и других клетках. Он представляет собой гетеротетрамер, состоящий из различных комбинаций двух белковых субъединиц GluN1 (представленных 8 изоформами) и двухбелковых субъединиц, GluN2A-D, объединенных вокруг центрального ионного канала [9]. Также имеется субъединица GluN3A-B, активируемая глицином, которая взаимодействует с субъединицами GluN2, изменяя функциональную активность рецептора. При этом известно, что в одном рецепторе могут находиться одновременно различные подтипы GluN2 или GluN3 [2, 10]. Показано, что с возрастом при созревании количество NMDA-рецепторов в организме с субъединицами GluN2B, GluN2D и GluN3A уменьшается, тогда как GluN2A и GluN2C увеличивается. К настоящему времени функции NMDA-рецепторов изучены в ряде исследований *in vitro* и *in vivo* с использованием технологий рекомбинантных генов и нативных рецепторов [2].

Все глутаматные рецепторы обладают модульной архитектурой, при этом каждая из субъединиц построена из четырех основных частей: аминоконцевого домена, располагающегося во внеклеточном пространстве; лиганд-связывающего домена, находящегося так же во внеклеточном пространстве; трансмембранного домена, расположенного внутри мембраны; C-концевого домена во внутриклеточном пространстве [11].

В NMDA-рецепторном комплексе различают несколько связывающих участков: с агонистами (глутамат, NMDA) и конкурентными антагонистами; коагонистами глицина и D-серина и глициновых антагонистов; полиаминами (спермин, спермидин) и полиаминовыми антагонистами; «канальными» блокаторами (фенциклидин, кетамин, мемантин);  $Mg^{2+}$ ;  $Zn^{2+}$ ;  $H^+$ . Кроме того, существуют специфические места связывания для других биоактивных веществ, таких как нейростероиды (например, прегненолон), нейропептиды (например, динорфин), гистамин [1, 11]. Глицин-связывающий участок GluN1 входит в состав рецепторного комплекса, распространенного во всех отделах центральной нервной системы [12]. Глутамат-связывающий участок GluN2 состоит из четырех типов субъединиц, распределенных в различных структурах [13]: субъединицы GluN2A имеют широкое распространение в головном мозге с максимальной концентрацией их в гиппокампе и таламусе [14], а субъединицы GluN2C основное распространение имеют в мозжечке. Субъединицы GluN2B находятся преимущественно в переднем мозге, структурах мезокортиколимбической системы, GluN2D — в стволе мозга, спинном мозге, максимум их экспрессии наблюдается в эмбриональном периоде и раннем постнатальном периоде [15]. Данные субъединицы позволяют более продолжительное время оставаться открытыми ионному каналу, способствуя развитию долговременной потенциации [16]. Вместе с этим вероятность развития эксайтотоксичности многократно повышается, поэтому постепенная замена на типы GluN2A и GluN2C субъединиц имеет важное приспособительное значение для организма [17]. GluN3A играет роль в дифференцировке нейронов и их миграции и широко представлена в коре, мозжечке, гиппокампе, стриатуме, глиальных клетках [18].

Регулирование трансмембранного тока через ионный канал — это сложный и многофакторный процесс, который позволяет точно контролировать ионную проницаемость в физиологических условиях. Нарушение этой регуляции может быть фатальным для клетки. Чтобы ионный канал активировался, необходимо одновременное воздействие нескольких факторов. Во-первых, две молекулы глицина или серина должны связываться с рецептором NMDA. Глицин будет связываться с экстрасинаптическими рецепторами; серин будет связываться с рецепторами, расположенными внутри синапса. Во-вторых, две молекулы глутамата должны связываться с рецептором. Однако канал может не открыться, даже если он отвечает обоим этим требованиям. Магний и цинк также связываются с участками на NMDA-рецепторе и блокируют трансмембранный ионный канал. Эта блокировка предотвращает попадание ионов кальция внутрь. Чтобы канал был проницаем для кальция, магний или цинк должны быть вытеснены из клетки путем деполяризации постсинаптического нейрона. Если активируется другой глутаматный рецептор, такой как рецептор AMPA, он может деполяризовать постсинаптическую клетку и вытеснить магний

или цинк, позволяя каналу открыться. Таким образом, рецептор NMDA служит детектором совпадений. Канал откроется только в том случае, если постсинаптическая клетка деполяризуется одновременно с поступлением глутамата в синапс. Кроме того, это позволяет дифференцированно реагировать на стимулы [19].

Интересно, что для NMDA-рецепторов характерно изменение уровней экспрессии различных подтипов субъединиц на разных этапах онтогенеза: в начале постнатального периода развития организма более всего распространен NMDA-рецептор, содержащий субъединицы GluN2D; далее в постнатальный период происходит замена подтипа GluN1/GluN2B [20]; GluN3A и GluN3B наиболее распространены во взрослом состоянии, при этом экспрессия рецепторов, содержащих GluN3A, является важной ступенью в образовании и созревании синапсов [21].

Топография NMDA-рецепторов относительно нейрональных синапсов имеет важное значение в процессах их активации. Экстрасинаптические NMDA-рецепторы располагаются на нейронах и дендритах, на концах шипиков дендритных отростков, концентрируемых в местах контактов с соседними отростками — преимущественно аксонами или клетками глии. В местах ассоциаций с соседними отростками имеются характерные постсинаптические уплотнения [22]. Экстрасинаптические NMDA-рецепторы активируются высокочастотными импульсами с частыми квантами глутамата, секретируемого, по-видимому, астроцитами, в отличие от синаптических структур NMDA, где адекватным является низкочастотный характер импульсов, инициируемый единичными квантами глутамата [23]. Считается, что ведущую роль в долгосрочном потенцировании и NMDA-опосредованной нейротоксичности, равно как и в нейропротекции, играют синаптические NMDA-рецепторы, в нейродегенерации — экстрасинаптические [24]. Механизм длительной депрессии реализуется при участии как синаптических, так и экстрасинаптических рецепторов [25].

## РОЛЬ NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА В ОРГАНИЗМЕ

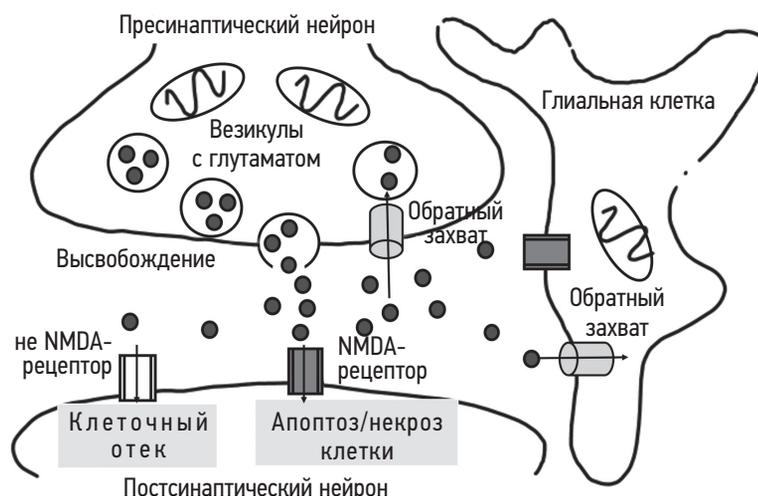
На активном использовании глутаматергической передачи основано огромное количество физиологических функций организма. Термин «возбуждающие аминокислоты» традиционно используют по отношению к кислым аминокислотам, являющимся агонистами глутаматных рецепторов (например, глутаминовая и аспарагиновая кислоты), и уже само название отражает одну из основных функций NMDA-рецепторного комплекса. Открытие канала, ассоциированного с NMDA-рецепторным комплексом, приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, поступающего по градиенту концентрации. Именно с кальцием связывают повышение нейрональной активности, опосредованное NMDA-рецепторами [1].

Одним из возможных механизмов регуляции рецептора NMDA может быть использование соседних мембранных белков. Рецепторы NMDA соосажаются с Na, K-АТФазой, что указывает на потенциальное взаимодействие этих двух белков. [26]. При активации рецептора ионный канал избирательно пропускает катионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки, а ионы  $\text{K}^+$  выходят из клетки, что обуславливает процессы синаптической и нейрональной пластичности. Процесс активации NMDA-рецептора запускается при условии деполяризации мембраны и одновременного связывания двух агонистов — глутамата и глицина [25]. Поток  $\text{Ca}^{2+}$  через ионный канал рецептора модулируется внеклеточной концентрацией  $\text{H}^+$ . Увеличение количества протонов подавляет ионные токи, снижение — увеличивает. Это рассматривается как защитный механизм, с помощью которого регулируется приток  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроны, в частности, при гипоксических/ишемических состояниях [16]. Чувствительность NMDA-рецепторов к изменению pH связана с особенностью строения субъединиц GluN1 и GluN2 [27].

Избыточная активация глутаматергической системы приводит к патологическому повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция, что опосредует запуск кальций-зависимых эндонуклеаз, фосфолипаз и протеаз (см. рисунок) [28].

Возникает каскад реакций, и происходит гибель нейронов по механизму «кальциевой смерти». Глутаматергическая система участвует в универсальном механизме повреждения нервной ткани, именуемом «эксайтотоксическая смерть нейронов» [29]. К нейропатологическим состояниям, обусловленным гиперактивностью глутаматергической системы, относят не только классические нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), но и ишемические поражения головного мозга, различные энцефалопатии (включая диабетические), когнитивные и мнестические расстройства на поздних стадиях эпилепсии, алкоголизма и др. [1, 30–35]. Иными словами, речь идет практически обо всех патологических состояниях, при которых наблюдается гибель нейронов. При этом избыточное высвобождение глутамата может быть как первичным (генетически детерминированные отклонения в уровнях экспрессии глутаматных рецепторов, транспортеров и т. д.), так и вторичным звеном патологического процесса (нарушение кислородного баланса нейрональной ткани, ослабление гетеросистемного контроля пресинаптического высвобождения глутамата и т. д.). И в том и в другом случае глутамат играет ключевую роль в каскадной реакции гибели нейрона, что подтверждается большими повреждениями в тех структурах мозга, которые наиболее богаты глутаматными рецепторами [1].

С ионами кальция связана также другая основная функция NMDA-рецепторов — синаптическая пластичность. Термин «синаптическая пластичность» используют для описания механизмов памяти и обучения не только



**Рисунок.** Процессы эксайтотоксичности, опосредуемые избыточной активацией глутаматергической системы (адаптировано с T. Moritani et al. *AJNR*, 2005)

в традиционном понимании, но и для обсуждения основ различных форм привыкания, центральной сенситизации при хронической боли (явление «wind-up»), толерантности, лекарственной зависимости и др. [1]. Возбуждающая синаптическая передача реализуется через выброс L-глутамата из пресинаптических терминалей, диффузию через синаптическую щель и связывание с постсинаптическими ионотропными рецепторами [7]. При этом активация AMPA и каинатных рецепторов быстрая и кратковременная, характеризуется возникновением потенциала действия и деполяризацией продолжительностью не более нескольких миллисекунд [36]. Активация NMDA-рецепторного комплекса зависит от степени деполяризации нейронов [24]. В состоянии гиперполяризации и потенциале покоя ионы магния связаны с внутриканальным участком рецепторного комплекса, и ионы кальция не в состоянии проникнуть внутрь клетки. Достаточная по силе деполяризация снимает магниевый блок, что способствует прохождению ионов кальция внутрь клетки [24].

Повышенная активность NMDA-рецепторного комплекса может быть следствием либо избыточной стимуляции NMDA-рецепторов, либо устойчивых изменений на рецепторном или пострецепторном уровне. К избыточной стимуляции NMDA-рецепторов могут приводить: повышение пресинаптического высвобождения эндогенных агонистов (глутамата, аспартата); нарушение обратного захвата; введение экзогенных агонистов; нарушение баланса эндогенных агонистов и антагонистов (например, кинуренинов). Изменения на рецепторном или пострецепторном уровне включают повышение аффинности и/или внутренней активности агонистов и коагонистов, а также снижение аффинности эндогенных антагонистов. Важное значение также может иметь процесс десенситизации рецепторов. Фармакологическая коррекция активности NMDA-рецепторного комплекса может быть направлена на любое из перечисленных звеньев [1, 37].

использования антагонистов глутаматных рецепторов в качестве потенциальных нейропротекторов, противосудорожных и анальгетических средств стала причиной того, что поиск и синтез таких соединений становится одним из приоритетных направлений медицинской химии и фармакологии.

## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТАГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

Наиболее распространенной считается классификация, в основе которой лежит связывание антагонистов с различными участками NMDA-рецепторного комплекса.

### Конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов

Взаимодействуют с тем же участком NMDA-рецепторного комплекса, что и глутамат. Введение конкурентных антагонистов приводит к вытеснению агонистов из глутаматного участка связывания на NMDA-рецепторном комплексе и тем самым к ослаблению эффектов агонистов. Большинство известных конкурентных антагонистов связывается со всеми подтипами NMDA-рецепторов независимо от субъединичной конфигурации. Однако в целом имеющиеся данные указывают на то, что конкурентные антагонисты обладают наибольшей аффинностью к рецепторам, имеющим в своем составе субъединицы NMDAR2A и/или 2B [1]. Среди исследуемых соединений данной подгруппы многие вещества являются потенциальными антиконвульсантами и нейропротекторными агентами.

### Блокаторы канала NMDA-рецепторного комплекса

Начало исследования фармакологических свойств антагонистов NMDA-рецепторов во многом связано с этим классом неконкурентных антагонистов. Первый

детально исследованный каналный блокатор — фенциклидин — используется в экспериментах уже более 30 лет. В клинической практике данный препарат не нашел применения в связи с высокой токсичностью, опосредованной неселективной полной блокадой канала NMDA-рецептора. Такие блокаторы, как фенциклидин, кетамин, связываются не только с NMDA-рецепторами, но и с фенциклидиновым/ $\mu$ -опиоидным рецептором.

Концепция использования каналных блокаторов основывается на их способности связываться с участком внутри канала только в условиях активации NMDA-рецептора, то есть когда канал открыт (*use-dependency*). Такой своеобразный механизм действия каналных блокаторов дал основания для предположения, что каналные блокаторы будут особенно эффективны в условиях патологической активации NMDA-рецепторного комплекса [38]. Однако выявление значимого психотомиметического потенциала у высокоаффинных каналных блокаторов (фенциклидина, дизоцилпина) привело к затруднениям продвижения препаратов в клинику. Интерес к каналным блокаторам в значительной мере возродился после детального изучения психофармакологического профиля низкоаффинных блокаторов канала, ассоциированного с NMDA-рецептором. Эта группа включает в себя несколько производных адамантана (амантадин, мемантин), а также много других веществ разных химических групп, изучаемых в качестве потенциальных средств фармакотерапии таких заболеваний, как эпилепсия, деменция, инсульт, хронические болевые синдромы различной этиологии и др. Кетамин также относится к низкоаффинным каналным блокаторам. Так как психотомиметические свойства кетамина хорошо известны, клиническая безопасность каналных блокаторов, очевидно, определяется не только аффинностью, но и кинетикой взаимодействия вещества с местом связывания. Действительно, вещества с очень быстрой обратной кинетикой и сильно выраженной зависимостью эффектов от мембранного потенциала (например, мемантин, амантадин) относительно безопасны и уже многие годы их применяют для лечения пациентов с болезнью Паркинсона и сенильной деменцией [39].

### Антагонисты глицинового сайта

В последние годы увеличился интерес к разработке антагонистов глицинового сайта, поскольку эти соединения, в отличие от блокаторов области связывания глутаминовой кислоты и фенциклидина, не вызывают галлюцинаций, головокружения, нейротоксических нарушений и психомиметических эффектов [6]. Глициновые антагонисты — гетерогенная по химическому строению группа веществ (производные кинуреновой кислоты, хинолоны, хиноксалин-2,3-дионы, бензазепин-2,5-дионы, трициклические соединения). С точки зрения взаимодействия с подтипами NMDA-рецепторов глициновые антагонисты также не являются однородным классом,

так как отдельные представители могут предпочтительно связываться с рецепторами, содержащими ту или иную субъединицу NMDAR2 [40]. Возможно, что благодаря влиянию на глицинзависимую десенситизацию глициновые антагонисты могут различать отдельные формы синаптической пластичности — более быстрые (память и обучение) и более медленные (лекарственная толерантность, зависимость, хронические болевые синдромы) [1].

Большинство производных кинуреновой кислоты содержит карбоксильную группу, снижающую степень проникновения лигандов в головной мозг, что приводит к уменьшению активности таких соединений *in vivo* [11, 41]. В связи с этим ряд исследований посвящен поиску путей увеличения биодоступности путем применения биопреdecessорных — производных кинуренина. Производные хинолинов и хиноксалинов обладают более высокой биодоступностью, чем производные кинуреновой кислоты [6, 42].

### Антагонисты полиаминового сайта

Полиаминовые антагонисты — группа модуляторов NMDA-рецепторного комплекса, привлекающая пристальное внимание исследователей благодаря своим свойствам. Полиаминовые антагонисты не вытесняют агонисты или коагонисты из мест связывания и не блокируют напрямую канал, ассоциированный с NMDA-рецепторным комплексом, однако способны блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы L- и N-типов, то есть оказывают умеренное «модулирующее» действие на активность NMDA-рецепторного комплекса [43]. Полиаминовые антагонисты избирательно связываются с NMDAR2B-рецепторной субъединицей, которая наиболее широко представлена в переднем мозге и, в частности, в структурах лимбической системы и гиппокампе, обуславливая тем самым значительный интерес данных соединений для психофармакологии [44]. Помимо этого, обнаружено, что низкие значения pH при ишемии увеличивают активность таких антагонистов полиаминового центра связывания, как ифенпродил и его аналоги. Существует мнение, что клинически эффективный и безопасный антагонист NMDA-рецепторов не должен блокировать рецепторы в нормальной (здоровой) ткани при физиологическом значении pH. В связи с этим рассматривают перспективы создания аналогов ифенпродила, которые будут проявлять значимую активность только при закислении среды. Согласно последним исследованиям, существуют также данные, что полиаминовые антагонисты не угнетают активность NMDA-рецепторного комплекса в том случае, если глицин присутствует в насыщающих концентрациях [43]. Последняя отличительная особенность полиаминовых антагонистов — функциональный частичный агонизм. Полиаминовые антагонисты не нарушают нормальные физиологические функции глутаматергической передачи, так как характеризуются

медленной кинетикой связывания с рецептором, несмотря на высокие концентрации глутамата, сопровождающие относительно быструю передачу физиологического сигнала. Ингибирующее действие полиаминовых антагонистов развивается лишь на фоне длительной патологической стимуляции (ишемия или судорожная активность). Способность полиаминовых антагонистов действовать как функциональные частичные агонисты в значительной мере объясняет исключительно благоприятный спектр их действия [1].

### **Антагонисты глутаматных рецепторов при нейродегенеративных заболеваниях**

Первыми из антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с болезнью Паркинсона стали с успехом применять низкоаффинные каналы блокаторы амантадин и мемантин [39]. Клиническая эффективность антагонистов NMDA-рецепторов, очевидно, 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 [45]. Постсинаптический механизм действия антагонистов NMDA-рецепторов к настоящему времени подтвержден рядом экспериментов [39, 46–50].

Глубокая взаимосвязь дофамин- и глутаматергической систем подтверждается многочисленными исследованиями, свидетельствующими, что нарушение NMDA-рецепторной трансмиссии способствует клиническому проявлению моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона и дискинезии, обусловленной приемом препаратов L-ДОФА [51]. Показано, что, помимо основного агониста L-глутамата, в NMDA-рецепторной передаче при нейродегенеративных заболеваниях играют роль и такие аминокислоты, как D-аспартат и D-серин, снижение уровня которых в черной субстанции ассоциировалось с дофаминергической денервацией, а пониженная концентрация в спинномозговой жидкости — с клиническими проявлениями болезни Паркинсона у пациентов без заместительной терапии препаратами L-ДОФА [52, 53].

Другой механизм антипаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов предполагает уменьшение дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле [54]. Предполагается, что усиление дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле при паркинсонизме происходит за счет дисбаланса тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны, которые находятся под тоническим воздействием дофаминергических проекций черной субстанции,

глутаматергических проекций коры и холинергических проекций полосатого тела. Поэтому, по аналогии с M-холиноблокаторами, антагонисты NMDA-рецепторов оказывают косвенное холинонегативное действие (предотвращают синаптическое высвобождение ацетилхолина) и обладают антипаркинсоническими свойствами [55]. Существуют также данные, что разрушение дофаминергических нейронов может являться следствием длительного повышения внеклеточного уровня глутамата [56]. В связи с этим применение антагонистов NMDA-рецепторов представляется перспективным для предотвращения прогрессирования заболевания.

В недавно проведенных экспериментах на приматах доказана роль GLuN2D-субъединицы NMDA-рецепторов базальных ганглиев (субталамического ядра), принимающих участие в формировании патологических паттернов при паркинсонизме, и возможность компенсации изменений антагонистами NMDA-рецепторов [57].

В настоящее время доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов, перспективы их применения при болезни Паркинсона связаны, в том числе, и с сочетанным применением с классическими противопаркинсоническими средствами, поскольку установлено, что данный класс препаратов устраняет нестабильность и пролонгирует терапевтический эффект препаратов L-ДОФА, устраняет дискинезии, вызываемые этим средством, и предотвращает развивающееся со временем нейротоксическое действие дофамина и дофаминомиметиков, которые увеличивают продукцию свободных радикалов в черной субстанции и сами могут усугублять течение заболевания [58–60]. Однако проблемы безопасности, связанные с глутаматергической модуляцией, по-прежнему актуальны и состоят в чрезвычайно важной роли глутамата и его рецепторов в ключевых функциях центральной нервной системы.

Известно, что все клетки мозга имеют рецепторы к глутамату, и множество нейронов используют глутамат как нейротрансмиттер, поэтому любое изменение активности рецепторов глутамата неизбежно влияет на важные структурно-функциональные параметры деятельности мозга. В результате исследований механизмов эксайтотоксичности предложено несколько направлений для разработки протективных средств. На экспериментальных моделях снижение эксайтотоксичности было достигнуто через прямое влияние на ионотропные, метаболитические рецепторы глутамата, активацию транспортеров глутамата, осуществляющих захват нейромедиатора из синаптической щели, блокаду поступления ионов кальция в нейроны. Доказано, что лиганды глутаматных рецепторов проявляют значительный потенциал в отношении предотвращения гибели нейронов, при этом приоритетным направлением разработки соединений этой фармакологической группы остается поиск средств, позволяющих осуществить

воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой модуляции. В отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова проводится исследование новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, продемонстрировавших в эксперименте значимое и при этом регулируемое величиной дозы тестируемого вещества противопаркинсоническое действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса, что свидетельствует о перспективности разработки веществ данного класса с целью получения эффективных и безопасных противопаркинсонических средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. Санкт Петербург: Невский диалект, 2000. 297 с.
2. Gereau R.W., Swanson G., eds. The glutamate receptors. Springer Science & Business Media, 2008. 587 p.
3. Fernández-Montoya J., Avendaño C., Negredo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity // *Int J Mol Sci* 2018. Vol. 19, No. 1. P. 69. DOI: 10.3390/ijms19010069
4. Márquez J., Campos-Sandoval J.A., Peñalver A., et al. Glutamate and brain glutaminases in drug addiction // *Neurochem Res*. 2017. Vol. 42, No. 3. P. 846–857. DOI: 10.1007/s11064-016-2137-0
5. Traunelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function // *Pharmacol Rev*. 2010. Vol. 62, No. 3. P. 405–496. DOI: 10.1124/pr.109.002451
6. Кадиева М.Г., Оганесян Э.Т., Зефинова О.Н. Антагонисты AMPA/KA и NMDA (глициновый сайт) подтипов глутаматных рецепторов // *Химико-фармацевтический журнал*. 2008. Т. 42, № 2. P. 21–30. DOI: 10.1007/s11094-008-0063-4
7. Orth A., Tapken D., Hollmann M. The delta subfamily of glutamate receptors: characterization of receptor chimeras and mutants // *Europ J Neurosci*. 2013. Vol. 37, No. 10. P. 1620–1630. DOI: 10.1111/ejn.12193
8. Hellyer S., Leach K., Gregory K.J. Neurobiological insights and novel therapeutic opportunities for CNS disorders from mGlu receptor allosteric and biased modulation // *Curr Opin Pharmacol*. 2017. Vol. 32. P. 49–55. DOI: 10.1016/j.coph.2016.10.007
9. Karakas E., Furukawa H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel // *Science*. 2014. Vol. 344, No. 6187. P. 992–997. DOI: 10.1126/science.1251915
10. Pachernegg S., Strutz-Seebohm N., Hollmann M. GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies // *Trends Neurosci*. 2012. Vol. 35, No. 4. P. 240–249. DOI: 10.1016/j.tins.2011.11.010
11. Vyklicky V., Korinek M., Smejkalova T., et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels // *Physiol Res*. 2014. Vol. 63, No. 1. P. 191–203. DOI: 10.33549/physiolres.932678
12. Vance K.M., Hansen K.B., Traynelis S.F. GluN1 splice variant control of GluN1/GluN2D NMDA receptors // *J Physiol*. 2012. Vol. 590, No. 16. P. 3857–3875. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.234062
13. Lee C.H., Lü W., Michel J.C., et al. NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture // *Nature*. 2014. Vol. 511, No. 7508. P. 191–197. DOI: 10.1038/nature13548
14. Gezelius H., López-Bendito G. Thalamic neuronal specification and early circuit formation // *Dev Neurobiol* 2017. Vol. 77, No. 7. P. 830–843. DOI: 10.1002/dneu.22460
15. Acker T.M., Yuan H., Hansen K.B., et al. Mechanism for noncompetitive inhibition by novel GluN2C/D N-methyl-D-aspartate receptor subunit-selective modulators // *Mol Pharmacol*. 2011. Vol. 80, No. 5. P. 782–795. DOI: 10.1124/mol.111.073239
16. Gielen M., Retchless S.B., Mony L., et al. Mechanism of differential control of NMDA receptor activity by NR2 subunits // *Nature*. 2009. Vol. 459, No. 7247. P. 703–707. DOI: 10.1038/nature07993
17. Mony L., Zhu S., Carvalho S., et al. Molecular basis of positive allosteric modulation of GluN2B NMDA receptors by polyamines // *EMBO J*. 2011. Vol. 30, No. 15. P. 3134–3146. DOI: 10.1038/emboj.2011.203
18. Eriksson M., Nilsson A., Froelich-Fabre S., et al. Cloning and expression of the human N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR3A // *Neurosci Lett*. 2002. Vol. 321, No. 3. P. 177–181. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02524-1
19. Jewett B.E., Thapa B. Physiology, NMDA Receptor. 2021 Des 15. StatPearls [Электронный ресурс]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 30137779. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/>. Дата обращения: 17.03.2022.
20. Van Zundert B., Yoshii A., Constantine-Paton M. Receptor compartmentalization and trafficking at glutamate synapses: a developmental proposal // *Trends Neurosci*. 2004. Vol. 27, No. 7. P. 428–437. DOI: 10.1016/j.tins.2004.05.010
21. Roberts A.C., Díez-García J., Rodríguez R.M., et al. Downregulation of NR3A-containing NMDARs is required for synapse maturation and memory consolidation // *Neuron*. 2009. Vol. 63, No. 3. P. 342–356. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.06.016
22. Papouin T., Ladepiche L., Ruel J., et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA-receptors are gated by different endogenous coagonists // *Cell*. 2012. Vol. 150, No. 3. P. 633–646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.029
23. Новицкая-Усенко Л.В., Муслин В.П., Криштафор А.А. Два противоположных эффекта NMDA-рецепторов с точки зрения расширения диапазона фармакологической нейропротекции при острой ишемии головного мозга // *Медицина неотложных состояний*. 2016. Т. 1, № 72. С. 24–29.
24. Gladding C.M., Raymond L.A. Mechanisms underlying NMDA receptor synaptic/extrasynaptic distribution and function // *Mol Cell Neurosci*. 2011. Vol. 48, No. 4. P. 308–320. DOI: 10.1016/j.mcn.2011.05.001
25. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции // *Успехи физиологических наук*. 2016. Т. 47, № 1. С. 80–96.
26. Akkuratov E.E., Westin L., Vazquez-Juarez E., et al. Ouabain Modulates the Functional Interaction Between Na, K-ATPase

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

- and NMDA Receptor // *Mol Neurobiol*. 2020. Vol. 57, No. 10. P. 4018–4030. DOI: 10.1007/s12035-020-01984-5
27. Traynelis S.F., Burgess M.F., Zheng F., et al. Control of voltage-independent zinc inhibition of NMDA receptors by the NR1 subunit // *J Neurosci*. 1998. Vol. 18, No. 16. P. 6163–6175. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-16-06163.1998
28. Kew J.N., Kemp J.A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology // *Psychopharmacology (Berl)*. 2005. Vol. 179, No. 1. P. 4–29. DOI: 10.1007/s00213-005-2200-z
29. Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., et al. Exitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders // *Eur J Pharmacol*. 2013. Vol. 698, No. 1–3. P. 6–18. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.032
30. Wang C.C., Wee H.Y., Hu C.Y., et al. The effects of memantine on glutamic receptor associated nitrosative stress in a traumatic brain injury rat model // *World Neurosurg*. 2018. Vol. 112. P. e719–e731. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.140
31. Cadinu D., Grayson B., Podda G., et al. NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update // *Neuropharmacol*. 2018. Vol. 142. P. 41–62. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.045
32. Theibert H.P.M., Carroll B.T. NMDA antagonists in the treatment of catatonia: A review of case studies from the last 10 years // *Gen Hosp Psychiatry*. 2018. Vol. 51. P. 132–133. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2017.10.010
33. Aroniadou-Anderjaska V., Pidoplichko V.I., Figueiredo T.H., et al. Oscillatory Synchronous Inhibition in the Basolateral Amygdala and its Primary Dependence on NR2A-containing NMDA Receptors // *Neuroscience*. 2018. Vol. 373. P. 145–158. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.021
34. Zhou J.J., Gao Y., Zhang X., et al. Enhanced Hypothalamic NMDA Receptor Activity Contributes to Hyperactivity of HPA Axis in Chronic Stress in Male Rats // *Endocrinology*. 2018. Vol. 159, No. 3. P. 1537–1546. DOI: 10.1210/en.2017-03176
35. Mathews M.J., Mead R.N., Galizio M. Effects of N-Methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists ketamine, methoxetamine, and phencyclidine on the odor span test of working memory in rats // *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018. Vol. 26, No. 1. P. 6–17. DOI: 10.1037/pha0000158
36. Jackson A.C., Nicoll R.A. The expanding social network of ionotropic glutamate receptors: TARPs and other transmembrane auxiliary subunits // *Neuron*. 2011. Vol. 70, No. 2. P. 178–199. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.04.007
37. McBain C.J., Mayer M.L. N-methyl-D-aspartate receptor structure and function // *Physiol Rev*. 1994. Vol. 74, No. 3. P. 723–760. DOI: 10.1152/physrev.1994.74.3.723
38. Rogawski M.A. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists channel blockers and 2,3-benzodiazepines // *Trends Pharmacol Sci*. 1993. Vol. 14, No. 9. P. 325–331. DOI: 10.1016/0165-6147(93)90005-5
39. Danysz W., Parsons C.G., Kornhuber J., et al. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents — preclinical studies // *Neurosci Biobeh Rev*. 1997. Vol. 21, No. 4. P. 455–468. DOI: 10.1016/S0149-7634(96)00037-1
40. Priestley T., Laughton P., Macaulay A.J., et al. Electrophysiological characterization of the antagonist properties of two novel NMDA receptor glycine site antagonists, L-695,902 and L-701,324 // *Neuropharmacology*. 1996. Vol. 35, No. 11. P. 1573–1581. DOI: 10.1016/S0028-3908(96)00141-4
41. Bonina F.P., Arenareb L., Ippolito R., et al. Synthesis, pharmacokinetics and anticonvulsant activity of 7-chlorokynurenic acid prodrugs // *Int J Pharm*. 2000. Vol. 202, No. 1–2. P. 79–88. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00421-X
42. Kohl B.K., Dannhardt G. The NMDA receptor complex: a promising target for novel antiepileptic strategies // *Curr Med Chem*. 2001. Vol. 8, No. 11. P. 1275–1289. DOI: 10.2174/0929867013372328
43. Carter C., Avenet P., Benavides J., et al. Ifenprodil and eliprodil: neuroprotective NMDA receptor antagonists and calcium channel blockers. In: *Excitatory Amino Acids*. 1<sup>st</sup> edition. P. Herrling ed. USA: Academic Press; 1997. P. 57–80.
44. Avenet P., Leonardon J., Besnard F., et al. Antagonist properties of eliprodil and other NMDA receptor antagonists at rat NR1A/NR2A and NR1A/NR2B receptors expressed in *Xenopus* oocytes // *Neurosci Lett*. 1997. Vol. 223, No. 2. P. 133–136. DOI: 10.1016/S0304-3940(97)13422-X
45. 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. Vol. 67, No. 2. P. 373–381. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00047-M
46. Criddle M.W., Godfrey D.A., Kaltenbach J.A. Attenuation of noise-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus by pretreatment with MK-801 // *Brain Res*. 2018. Vol. 1682. P. 71–77. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.01.002
47. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Шевелева М.В. Участие прилежащего ядра в механизмах условного подкрепления у крыс // *Наркология*. 2014. Т. 13, № 7(151). С. 52–59.
48. Shi L.L., Dong J., Ni H., et al. Felbamate as an add-on therapy for refractory partial epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 7, No. 7. P. CD008295. DOI: 10.1002/14651858.CD008295
49. Hanrahan B., Carson R.P. Felbamate. 2021 Aug 25. In: *StatPearls [Электронный ресурс]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30969621. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539799/>. Дата обращения: 10.03.2022.
50. Власов П.Н., Наумова Г.И., Дрожжина Г.Р. Новые противозэпилептические препараты // *Качественная клиническая практика*. 2018. Т. 3. С. 12–28.
51. Mellone M., Gardoni F. Glutamatergic mechanisms in L-DOPA-induced dyskinesia and therapeutic implications // *J Neural Transm (Vienna)*. 2018. Vol. 125, No. 8. P. 1225–1236. DOI: 10.1007/s00702-018-1846-8
52. 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. P. 8898. DOI: 10.1038/s41598-019-45419-1
53. Wolosker H., Balu D.T., Coyle J.T. The Rise and Fall of the d-Serine-Mediated Gliotransmission Hypothesis // *Trends Neurosci*. 2016. Vol. 39, No. 11. P. 712–721. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.007.
54. Consolo S., Salmoiraghi P., Amoroso D., et al. Treatment with oxitracetam or choline restores cholinergic biochemical and pharmacological activities in striata of decorticated rats // *J Neurochem*. 1990. Vol. 54, No. 2. P. 571–577. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb01909.x
55. Damsma G., Robertson G.S., Tham C.S., et al. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of DL and N-methyl-D-aspartate receptors // *J Pharmacol Exp Ther*. 1991. Vol. 259, No. 3. P. 1064–1072.

56. Lancelot E., Callebert J., Plotkine M., et al. Striatal dopamine participates in glutamate-induced hydroxyl radical generation // *Neuroreport*. 1995. Vol. 6, No. 7. P. 1033–1036. DOI: 10.1097/00001756-199505090-00021
57. 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

58. Espay A.J., Morgante F., Merola A., et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts // *Ann Neurol*. 2018. Vol. 84, No. 6. P. 797–811. DOI: 10.1002/ana.25364
59. Kim A., Kim Y.E., Yun J.Y., et al. Amantadine and the risk of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease: an open-label, pragmatic trial // *J Mov Disord*. 2018. Vol. 11, No. 2. P. 65–71. DOI: 10.14802/jmd.18005
60. Poewe W., Seppi K., Tanner C. M., et al. Parkinson disease // *Nat Rev Dis Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13

## REFERENCES

1. Bepalov AJu, Zvartau Je. Neurofarmakologiya antagonistov NMDA-retseptorov. Saint Petersburg: Nevskii dialekt; 2000. 297 p. (In Russ.)
2. Gereau RW, Swanson G, ed. The glutamate receptors. Springer Science & Business Media; 2008. 587 p.
3. Fernández-Montoya J, Avedaño C, Negredo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):69. DOI: 10.3390/ijms19010069
4. Márquez J, Campos-Sandoval JA, Peñalver A, et al. Glutamate and brain glutaminases in drug addiction. *Neurochem Res*. 2017;42(3):846–857. DOI: 10.1007/s11064-016-2137-0
5. Traunelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405–496. DOI: 10.1124/pr.109.002451
6. Kadieva MG, Oganessian JeT, Zefirova ON. AMRA/KA and NMDA (glycine site) glutamate receptor subtypes antagonists. *Kimikofarmatsevticheskii zhurnal*. 2008;42(2):21–30. (In Russ.) DOI: 10.1007/s11094-008-0063-4
7. Orth A, Tapken D, Hollmann M. The delta subfamily of glutamate receptors: characterization of receptor chimeras and mutants. *Europ J Neurosci*. 2013;37(10):1620–1630. DOI: 10.1111/ejn.12193
8. Hellyer S, Leach K, Gregory KJ. Neurobiological insights and novel therapeutic opportunities for CNS disorders from mGlu receptor allosteric and biased modulation. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;32:49–55. DOI: 10.1016/j.coph.2016.10.007
9. Karakas E, Furukawa H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel. *Science*. 2014;344(6187):992–997. DOI: 10.1126/science.1251915
10. Pachernegg S, Strutz-Seebohm N, Hollmann M. GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies. *Trends Neurosci*. 2012;35(4):240–249. DOI: 10.1016/j.tins.2011.11.010
11. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*. 2014;63(1):191–203. DOI: 10.33549/physiolres.932678
12. Vance KM, Hansen KB, Traynelis SF. GluN1 splice variant control of GluN1/GluN2D NMDA receptors. *J Physiol*. 2012;590(16):3857–3875. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.234062
13. Lee CH, Lü W, Michel JC, et al. NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture. *Nature*. 2014;511(7508):191–197. DOI: 10.1038/nature13548
14. Gezelius H, López-Bendito G. Thalamic neuronal specification and early circuit formation. *Dev Neurobiol*. 2017;77(7):830–843. DOI: 10.1002/dneu.22460
15. Acker TM, Yuan H, Hansen KB, et al. Mechanism for noncompetitive inhibition by novel GluN2C/D N-methyl-D-aspartate receptor subunit-selective modulators. *Mol Pharmacol*. 2011;80(5):782–795. DOI: 10.1124/mol.111.073239
16. Gielen M, Retchless SB, Mony L, et al. Mechanism of differential control of NMDA receptor activity by NR2 subunits. *Nature*. 2009;459(7247):703–707. DOI: 10.1038/nature07993
17. Mony L, Zhu S, Carvalho S, et al. Molecular basis of positive allosteric modulation of GluN2B NMDA receptors by polyamines. *EMBO J*. 2011;30(15):3134–3146. DOI: 10.1038/emboj.2011.203
18. Eriksson M, Nilsson A, Froelich-Fabre S, et al. Cloning and expression of the human N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR3A. *Neurosci Lett*. 2002;321(3):177–181. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02524-1
19. Jewett B.E., Thapa B. Physiology, NMDA Receptor. 2021 Des 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 30137779. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/>. Accessed: March 17, 2022.
20. Van Zundert B, Yoshii A, Constantine-Paton M. Receptor compartmentalization and trafficking at glutamate synapses: a developmental proposal. *Trends Neurosci*. 2004;27(7):428–437. DOI: 10.1016/j.tins.2004.05.010
21. Roberts AC, Díez-García J, Rodriguiz RM, et al. Downregulation of NR3A-containing NMDARs is required for synapse maturation and memory consolidation. *Neuron*. 2009;63(3):342–356. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.06.016
22. Papouin T, Ladepiche L, Ruel J, et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA-receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell*. 2012;150(3):633–646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.029
23. Novytska-Usenko LV, Muslin VP, Kryshtafor AA. Two opposite effects of NMDA-receptors in terms of increased range of pharmacological neuroprotection in acute cerebral ischemia. *Medicina neotlojnyh sostoyaniy*. 2016;1(72):24–29. (In Russ.)
24. Gladding CM, Raymond LA. Mechanisms underlying NMDA receptor synaptic/extrasynaptic distribution and function. *Mol Cell Neurosci*. 2011;48(4):308–320. DOI: 10.1016/j.mcn.2011.05.001
25. Perfilova VN, Tyurenkov IN. Glutamate ionotropic receptors: structure, localisation, function. *Progress Physiol Sci*. 2016;47(1):80–96. (In Russ.)
26. Akkuratov EE, Westin L, Vazquez-Juarez E, et al. Ouabain Modulates the Functional Interaction Between Na, K-ATPase and NMDA Receptor. *Mol Neurobiol*. 2020;57(10):4018–4030 (2020). DOI: 10.1007/s12035-020-01984-5
27. Traynelis SF, Burgess MF, Zheng F, et al. Control of voltage-independent zinc inhibition of NMDA receptors by the NR1 subunit. *J Neurosci*. 1998;18(16):6163–6175. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-16-06163.1998

- 28.** Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(1):4–29. DOI: 10.1007/s00213-005-2200-z
- 29.** Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, et al. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol*. 2013;698(1–3):6–18. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.032
- 30.** Wang CC, Wee HY, Hu CY, et al. The effects of memantine on glutamic receptor associated nitrosative stress in a traumatic brain injury rat model. *World Neurosurg*. 2018;112: e719–e731. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.140
- 31.** Cadinu D, Grayson B, Podda G, et al. NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update. *Neuropharmacol*. 2018;142:41–62. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.045
- 32.** Theibert HPM, Carroll BT. NMDA antagonists in the treatment of catatonia: A review of case studies from the last 10 years. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;51:132–133. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2017.10.010
- 33.** Aroniadou-Anderjaska V, Pidoplichko VI, Figueiredo TH, et al. Oscillatory Synchronous Inhibition in the Basolateral Amygdala and its Primary Dependence on NR2A-containing NMDA Receptors. *Neuroscience*. 2018;373:145–158. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.021
- 34.** Zhou JJ, Gao Y, Zhang X, et al. Enhanced Hypothalamic NMDA Receptor Activity Contributes to Hyperactivity of HPA Axis in Chronic Stress in Male Rats. *Endocrinology*. 2018;159(3):1537–1546. DOI: 10.1210/en.2017-03176
- 35.** Mathews MJ, Mead RN, Galizio M. Effects of N-Methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists ketamine, methoxetamine, and phencyclidine on the odor span test of working memory in rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2018;26(1):6–17. DOI: 10.1037/pha0000158
- 36.** Jackson AC, Nicoll RA. The expanding social network of ionotropic glutamate receptors: TARPs and other transmembrane auxiliary subunits. *Neuron*. 2011;70(2):178–199. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.04.007
- 37.** McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartate receptor structure and function. *Physiol Rev*. 1994;74(3):723–760. DOI: 10.1152/physrev.1994.74.3.723
- 38.** Rogawski MA. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists channel blockers and 2,3-benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14(9):325–331. DOI: 10.1016/0165-6147(93)90005-5
- 39.** Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, et al. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents – pre-clinical studies. *Neurosci Biobeh Rev*. 1997;21(4):455–468. DOI: 10.1016/S0149-7634(96)00037-1
- 40.** Priestley T, Laughton P, Macaulay AJ, et al. Electrophysiological characterization of the antagonist properties of two novel NMDA receptor glycine site antagonists, L-695,902 and L-701,324. *Neuropharmacology*. 1996;35(11):1573–1581. DOI: 10.1016/S0028-3908(96)00141-4
- 41.** Bonina FP, Arenareb L, Ippolito R, et al. Synthesis, pharmacokinetics and anticonvulsant activity of 7-chlorokynurenic acid prodrugs. *Int J Pharm*. 2000;202(1–2):79–88. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00421-X
- 42.** Kohl BK, Dannhardt G. The NMDA receptor complex: a promising target for novel antiepileptic strategies. *Curr Med Chem*. 2001;8(11):1275–1289. DOI: 10.2174/0929867013372328
- 43.** Carter C, Avenet P, Benavides J, et al. Ifenprodil and eliprodil: neuroprotective NMDA receptor antagonists and calcium channel blockers. In: *Excitatory Amino Acids*. 1<sup>st</sup> edition. P. Hertling ed. USA: Academic Press; 1997. P. 57–80.
- 44.** Avenet P, Leonardon J, Besnard F, et al. Antagonist properties of eliprodil and other NMDA receptor antagonists at rat NR1A/NR2A and NR1A/NR2B receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett*. 1997;223(2):133–136. DOI: 10.1016/S0304-3940(97)13422-X
- 45.** Chistoffersen 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
- 46.** Criddle MW, Godfrey DA, Kaltenbach JA. Attenuation of noise-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus by pre-treatment with MK-801. *Brain Res*. 2018;1682:71–77. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.01.002
- 47.** Shabanov PD, Lebedev AA, Sheveleva MV. Uchastie prilozhashchego yadra v mekhanizmaxh uslovnogo podkrepleniya u krys. *Narkology*. 2014;13(7(151)):52–59. (In Russ.)
- 48.** Shi LL, Dong J, Ni H, et al. Felbamate as an add-on therapy for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7): CD008295. DOI: 10.1002/14651858.CD008295
- 49.** Hanrahan B., Carson R.P. Felbamate. 2021 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30969621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539799/>. Accessed: March 10, 2022.
- 50.** Vlasov PN, Naumova GI, Drozhzhina GR. Novye protivoepilepticheskie preparaty. *Good Clinical Practice*. 2018;(3):12–28. (In Russ.)
- 51.** Mellone M, Gardoni F. Glutamatergic mechanisms in L-DOPA-induced dyskinesia and therapeutic implications. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(8):1225–1236. DOI: 10.1007/s00702-018-1846-8
- 52.** 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):8898. DOI: 10.1038/s41598-019-45419-1
- 53.** Wolosker H, Balu DT, Coyle JT. The Rise and Fall of the d-Serine-Mediated Gliotransmission Hypothesis. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):712–721. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.007
- 54.** Consolo S, Salmoiraghi P, Amoroso D, et al. Treatment with oxitracetam or choline restores cholinergic biochemical and pharmacological activities in striata of decorticated rats. *J Neurochem*. 1990;54(2):571–577. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb01909.x
- 55.** Damsma G, Robertson GS, Tham CS, et al. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of D1 and N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;259(3):1064–1072.
- 56.** Lancelot E, Callebert J, Plotkine M, et al. Striatal dopamine participates in glutamate-induced hydroxyl radical generation. *Neuroreport*. 1995;6(7):1033–1036. DOI: 10.1097/00001756-199505090-00021
- 57.** 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 Neurosci Res*. 2018;96(7):1324–1335. DOI: 10.1002/jnr.24230
- 58.** Espay AJ, Morgante F, Merola A, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol*. 2018;84(6):797–811. DOI: 10.1002/ana.25364
- 59.** Kim A, Kim YE, Yun JY, et al. Amantadine and the risk of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease: an open-label, pragmatic trial. *J Mov Disord*. 2018;11(2):65–71. DOI: 10.14802/jmd.18005
- 60.** Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13

## ОБ АВТОРАХ

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

**Екатерина Евгеньевна Яковлева**, канд. мед. наук, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0270-0217>; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

**Евгений Рудольфович Бычков**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

**Левон Борисович Пиотровский**, д-р биол. наук, руководитель лаборатории; ORCID: <https://orcid.org/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: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Vladimir D. Dergachev**, Postgraduate student; 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia. E-mail: eeiakovleva@mail.ru

**Ekaterina E. Yakovleva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0270-0217>; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

**Eugenii R. Bychkov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/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: <https://orcid.org/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: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru