

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-
квалификационной работы (диссертации)

«Исследование новых типов антагонистов
ионотропных глутаматных рецепторов»

Дронь Михаил Юрьевич

30.06.01 – Фундаментальная медицина

03.03.01 - Физиология

Научные руководители:

к.б.н. Барыгин Олег Игоревич

академик РАН, д.м.н., Спасов

Александр Алексеевич

ИЭФБ РАН
Санкт-Петербург
2022

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Ионотропные глутаматные рецепторы опосредуют нейротрансмиссию в большинстве возбуждающих синапсов головного мозга [1]. В дополнение к ионотропным, существует три группы metabotropic глутаматных рецепторов, связанных с G-белком (mGluR), которые изменяют возбудимость нейронов и глии через субъединицы G-белка, действующие на мембранные ионные каналы и вторичные мессенджеры, такие как диацилглицерин и цАМФ [2]. Эти функционально различные подтипы рецепторов совместно экспрессируются в отдельных синапсах, что позволяет осуществлять точную временную модуляцию постсинаптической возбудимости и пластичности [3]. Считается, что чрезмерная активация ионотропных глутаматных рецепторов возбуждающими аминокислотами, способствует повреждению нейронов при многих неврологических расстройствах, начиная от острого гипоксически-ишемического повреждения головного мозга и заканчивая хроническими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз [4]. Среди лиганд-управляемых каналов глутамата роль рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и 2-амино-3-(5-метил-3-оксо-1,2-оксазол-4-ил) пропановой кислоты (кальций-проницаемых (CP) и кальций-непроницаемых (CI) AMPA) в физиологических и патологических состояниях представляет собой основные цели клинических исследований [5]. К примеру, кальций-проницаемые AMPA-рецепторы являются одной из главных мишеней для нейротерапии, так как считается, что они прямым образом принимают участие в патогенезе эпилепсии [6]. В текущее время являются актуальными исследования, роль которых заключается в репрофилировании лекарственных средств. Подробно изученные препараты, обладающие хорошей переносимостью, могут быть использованы, к примеру, в больших (как равно и в меньших) дозах, при состояниях, абсолютно отличающихся от таковых, не указанных в инструкции по медицинскому применению препарата. Таким

примером может являться применение муколитика амброксола при терапии болезни Паркинсона [7].

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Поиск, изучение механизмов ингибирования и структурных детерминант блокады ионотропных рецепторов глутамата антигистаминными и противоэпилептическими препаратами, а также экспериментально синтезированными соединениями – производными бифенила.

Задачи исследования:

1. Провести электрофизиологическое исследование активности соединений, для которых была предсказана блокада NMDA-рецепторов в области сайта связывания ифенпродила.
2. Провести электрофизиологический скрининг антагонистических эффектов антиконвульсантов на AMPA-рецепторы.
3. Провести электрофизиологический скрининг антагонистических эффектов антигистаминных соединений на NMDA-рецепторы.
4. Описать молекулярную фармакологию ингибирующей активности противоэпилептического препарата фенитоина на AMPA-рецепторов.
5. Уточнить механизмы действия антигистаминных соединений антазолина и дифенгидрамина на NMDA-рецепторы.
6. Описать молекулярные механизмы действия лоратадина и дезлоратадина на NMDA-рецепторы.

Положения, выносимые на защиту

- Производные бифенила с высокой активностью ингибируют NMDA-рецепторы в сайте связывания ифенпродила.

- Фенитоин является антагонистом кальций-непроницаемых AMPA рецепторов. Молекулярный механизм действия фенитоина на AMPA-рецепторы совпадает с таковым у пентобарбитала.

- NMDA-рецепторы являются мишенью дезлоратадина и лоратадина.

Научная новизна исследования

Впервые было показано, что производные бифенила, сконструированные на основе *in silico* прогноза, обладают высокой ингибирующей активностью в отношении NMDA-рецепторов. Для фенитоина найдена новая мишень – AMPA-рецепторы. Он с большей активностью блокирует кальций-непроницаемые формы AMPA-рецепторов, чем проницаемые, что делает его вторым веществом с подобного рода селективностью после пентобарбитала. Лоратадин и дезлоратадин в качестве антагонистов NMDA-рецепторов описаны впервые.

Теоретическое и практическое значение работы

Репрофилированные в данной работе соединения – фенитоин, лоратадин и дезлоратадин могут принести значимый вклад в фармакотерапию патологических состояний нервной системы в качестве блокаторов ионотропных глутаматных рецепторов, что имеет прямую практическую значимость в свете их способности на молекулярном уровне снижать эксайтотоксичность, тем самым предотвращая гибель нейронов.

Смоделированные *in silico* производные бифенила дают возможность использовать эти соединения в качестве инструментов изучения самих NMDA-рецепторов и их молекулярной фармакологии: описание топографии канала, расположение мотивов, ответственных за функционирование рецепторов, стерические размеры участков рецептора. Таким образом, они могут использоваться в лабораторной фармакологии с целью

совершенствования методов прогноза в биоинформатике и дальнейшего исследования NMDA-рецепторов.

Апробация результатов исследования

Полученные экспериментальные данные были доложены и представлены к обсуждению на III Объединенном съезде научного форума физиологов, биохимиков и молекулярных биологов (Сочи, Дагомыс, 3-8 октября 2021) и конференции нейрохимического общества RUSNEUROCHEM 2022 (Санкт-Петербург, 22-24 мая 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ – 3 статьи в журнале, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ и 3 тезиса конференций. Ещё 2 работы (статья и патент) готовятся к публикации.

Материалы и методы

Все экспериментальные процедуры были одобрены комитетом по биологической этике ИЭФБ РАН (биоэтический протокол #01-2019 от 29.01.2019 г.). Крысы линии Wistar (самцы) 13–18 дней жизни массой 25-35 грамм были получены из экспериментально-биологической клинки ИЭФБ РАН. Необходимые манипуляции с животными были проведены в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями Комиссии по гуманному обращению с животными Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова. Крыс анестезировали под уретаном и затем декапитировали. Проводили быструю экстракцию мозга с последующим охлаждением до 2–4 °С. Корональные срезы гиппокампа и стриатума были получены с использованием вибротома (Campden Instr.) с последующим выделением пирамидальных клеток и интернейронов с помощью метода вибродиссоциации [8]. Все эксперименты проводились при

комнатной температуре. Был использован метод фиксации потенциала в режиме «Целая клетка» для записи мембранных токов при аппликации агонистов и исследуемых блокаторов. Последовательное сопротивление около 20 МΩ компенсировали на 70-80 % и следили за ним в течение экспериментов. Мембранные токи были записаны с использованием усилителя EPC-8 (НЕКА Electronics, Lambrecht, Germany), с фильтрацией сигнала 5 kHz, собраны и записаны на персональном компьютере. Подача растворов осуществлялась с использованием системы мультиканальной перфузии RSC-200 (BioLogic), под контролем компьютера. Состав искусственной цереброспинальной жидкости (миллимоляр): NaCl 143, KCl 5, CaCl₂ 2.5, D-glucose 18, HEPES 10 (pH был подведен до физиологических значений (7.4) с использованием гидроксида натрия). Раствор аэрировали карбогеном (95% O₂, 5% CO₂), pH 7.4–7.5 при комнатной температуре. Состав интрацеллюлярного раствора (миллимоляр): CsF 100, CsCl 40, NaCl 5, CaCl₂ 0.5, EGTA 5, HEPES 10 (pH был подведен до физиологических значений и соответствует внутриклеточной среде (7.2) с использованием гидроксида цезия. Эксперименты проводились на пирамидальных нейронах гиппокампа (CA1 зона) и гигантских холинергических интернейронах стриатума. NMDA рецепторы активировались 100 μM NMDA и 10 μM глицина. AMPA рецепторы активировались 100 μM каината. Процент блокады ионных токов измерялся при потенциале фиксации -80 mV, значения IC₅₀ рассчитывались на основании дозозависимых кривых. Исследуемые субстанции были приобретены у компаний Sigma Aldrich, Tocris Bioscience. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение (где это является необходимым), оценённые по меньшей мере в пяти экспериментах.

Результаты и обсуждение

1. Результаты проведенных поисковых работ

В течение реализации программы аспирантуры были осуществлены различные проекты, направленные на поиск высокоактивных субстанций среди которых есть, как и образцы, полученные в результате сотрудничества с другими научными группами и лабораториями и являющиеся результатом подходов молекулярного моделирования и биоинформатики, так и классические, широко известные соединения, применяющиеся в медицине. К числу первых, например, относится негативный аллостерический модулятор NMDA-рецепторов, полученный на основе бифенильного каркаса и смоделированный с помощью *in silico* скрининга осуществленного химическим факультетом МГУ и Сколковским институтом науки и технологий. Было показано, что данное соединение связывается в том же сайте связывания, что и ифенпродил. Ифенпродил является негативным аллостерическим модификатором GluN1/GluN2B NMDA рецепторов [9]. При этом сродство рецепторов NR1A/NR2A к ифенпродилу ($IK_{50}=146 \mu\text{M}$) в 400 раз ниже, чем у рецепторов NR1A/NR2B ($IK_{50}=0,34 \mu\text{M}$) [10]. В модели салицилат-индуцированного тиннитуса ифенпродил предотвращал его проявление, что свидетельствует о вовлеченности субъединицы 2B NMDA-рецептора в этот процесс [11]. С помощью электрофизиологических подходов нами был подтвержден прогноз активности вещества – аналога ифенпродила (соединение №1), любезно предоставленного нашими коллегами. По результатам электрофизиологических экспериментов концентрация полумаксимального ингибирования составила $5\pm 2 \mu\text{M}$. Предполагаемый сайт связывания полученного соединения представлен на рисунке 1.

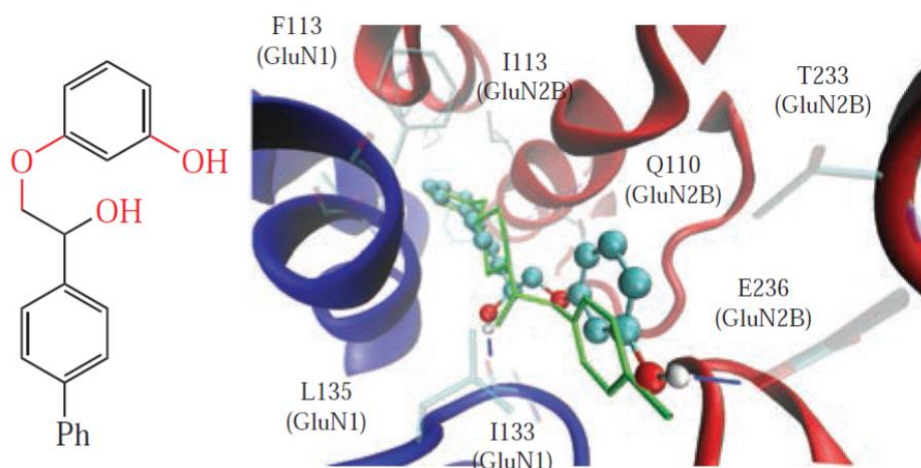


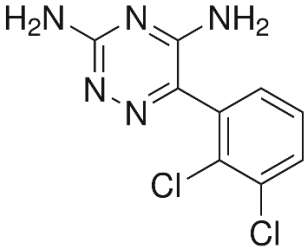
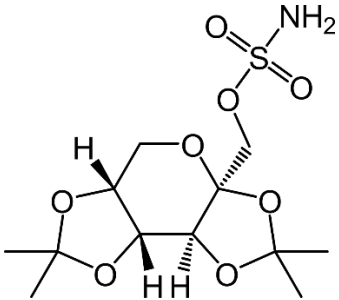
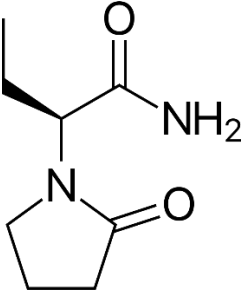
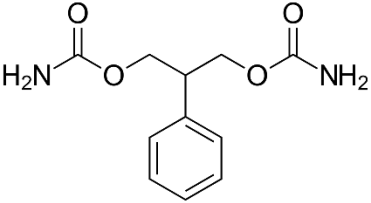
Рисунок 1. Возможный сайт связывания экспериментально синтезированного соединения №1 в сайте связывания ифенпродила; ифенпродил отмечен зеленым цветом, синие линии соответствуют водородным связям.

Данные сведения позволили дополнительно получить ряд производных, с более высокой активностью осуществлявших блокаду NMDA-рецепторов. Сведения о них указаны в таблице 1. Стоит отметить, что для наиболее активных новых производных (10h, 10i) активность увеличилась в 50-100 раз по сравнению с исходным соединением (рис. 1).

Шифр	X	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀ , μM
10a	-O-	-H	-OH	-OH	-H	5.0±2.0
10e	-NH-	-H	-OH	-OH	-H	0.45±0.12
10h	-NH-	-H	-NHSO ₂ CH ₃	-OH	-H	0.1±0.03
10i	-NH-	-H	-NHSO ₂ CH ₃	-OH	-Br	0.05±0.02
10j	-O-	-H	-OH	-NH ₂	-H	5.0±2.0

Таблица 1. Результаты электрофизиологических исследований соединений 10a-10j.

Также нами был проведен поиск блокаторов АМРА-рецепторов в ряду противоэпилептических препаратов (используемая концентрация для скрининга составила 100 μM), результаты работы указаны в таблице 2.

Антиконвульсант	Формула	Ингибирование CP- AMPAR,%	Ингибирование CI- AMPAR,%
Ламотриджин		13 \pm 3	14 \pm 5
Топирамат		14 \pm 2	12 \pm 2
Леветирацетам		9 \pm 3	6 \pm 2
Фелбамат		10 \pm 4	16 \pm 4

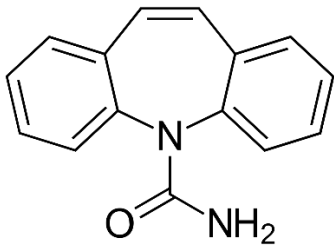
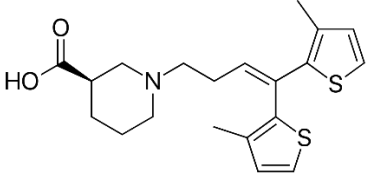
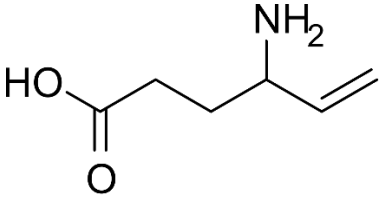
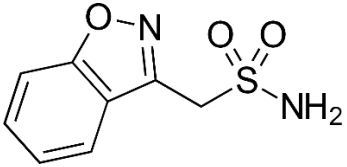
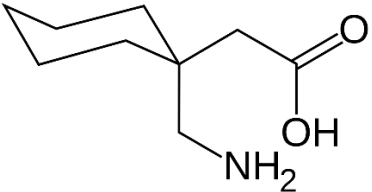
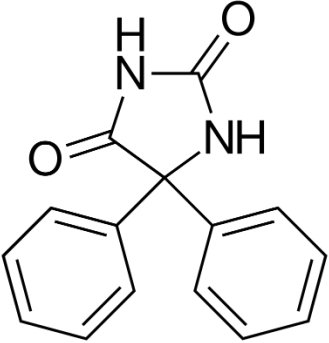
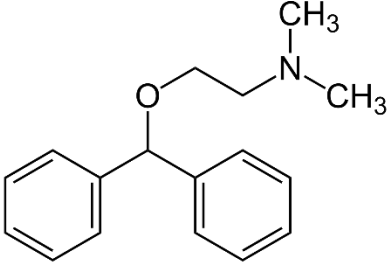
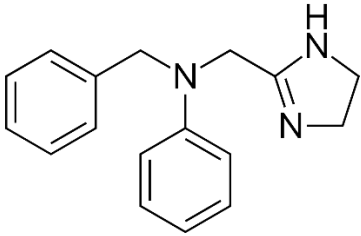
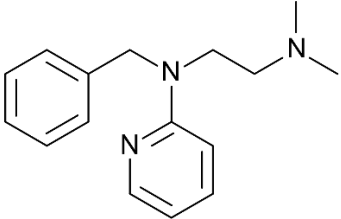
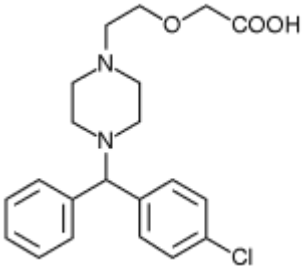
Карбамазепин		15±4	11±3
Тиагабин		10±2	14±2
Вигабатрин		10±3	8±1
Зонисамид		11±3	11±2
Габапентин		12±5	20±6
Фенитоин		38±3	75±4

Таблица 2. Активность антиконвульсантов в роли блокаторов AMPA-рецепторов.

Таким образом было найдено противоэпилептическое средство – блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов фенитоин, активность которого оказалась достаточно высокой. Мы провели серию экспериментов,

направленных на описание его молекулярных механизмов действия на AMPA-рецепторы.

В дополнение нами был проведен поиск блокаторов NMDA-рецепторов в ряду соединений, обладающих антигистаминной активностью. Результаты работы описаны в таблице 3.

Антигистаминное соединение	Формула	Ингибирование NMDAR, %
Дифенгидрамин		72±9
Антазолин		98±2
Трипеленамин		68±4
Цетиризин		25±5

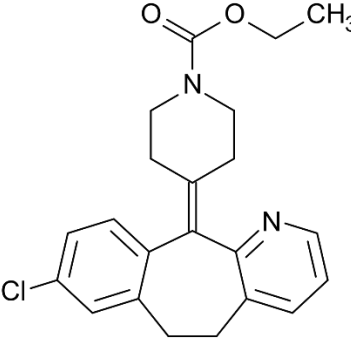
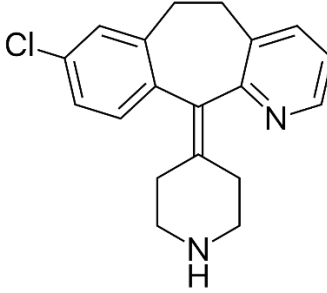
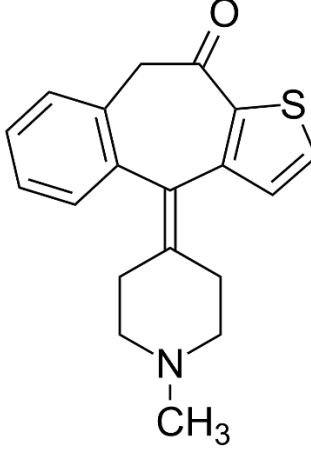
Лоратадин		94±2
Дезлоратадин		96±2
Кетотифен		Не активен

Таблица 3. Активность антигистаминных соединений в роли блокаторов NMDA-рецепторов.

Среди данной когорты субстанций на основании электрофизиологического скрининга были выявлены следующие соединения: дифенгидрамин, антазолин, лоратадин и дезлоратадин, а также трипеленамин. В дальнейшем нами была осуществлена характеристика их механизмов действия на NMDA-рецепторы.

В заключении раздела хотелось бы отметить, что упомянутые выше противоэпилептические соединения имели низкую активность блокады NMDA-рецепторов, в то время как антигистаминные препараты слабо

ингибировали кальций-проницаемые и кальций-непроницаемые AMPA-рецепторы.

2. Молекулярная фармакология фенитоина как блокатора AMPA-рецепторов

IC₅₀ фенитоина для кальций-непроницаемых AMPA-рецепторов составил 30±4 μM, а для кальций-проницаемых AMPA-рецепторов 250±60 μM. Подобной селективностью к кальций-непроницаемым AMPA-рецепторам обладает пентобарбитал, что делает эту субстанцию весьма исключительной, так как прочие блокаторы AMPA-рецепторов имеют более высокую активность к кальций-проницаемым AMPA-рецепторам. Дозозависимые кривые фенитоина и пентобарбитала представлены на рисунке 2. Фенитоин является бифенильным производным гидантоина. Стоит отметить, что активность ряда структурно схожих молекул оказалась существенно ниже, чем у самого фенитоина (рисунок 3). Одного гидантоинового кольца, а также гидантоинового кольца с бензильным радикалом, оказалось недостаточно для эффективной блокады кальций-непроницаемых AMPA-рецепторов.

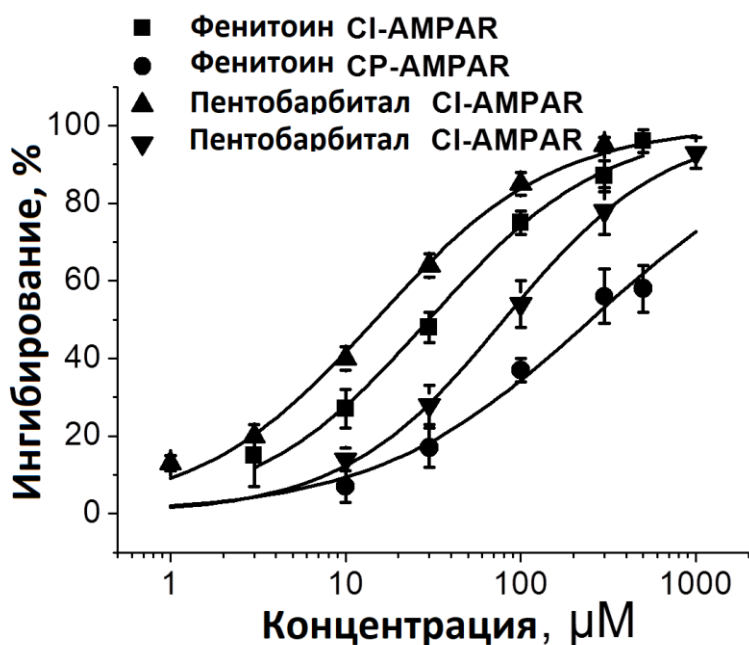


Рисунок 2. Дозозависимые кривые, характеризующую активность фенитоина и пентобарбитала как блокаторов AMPA-рецепторов.

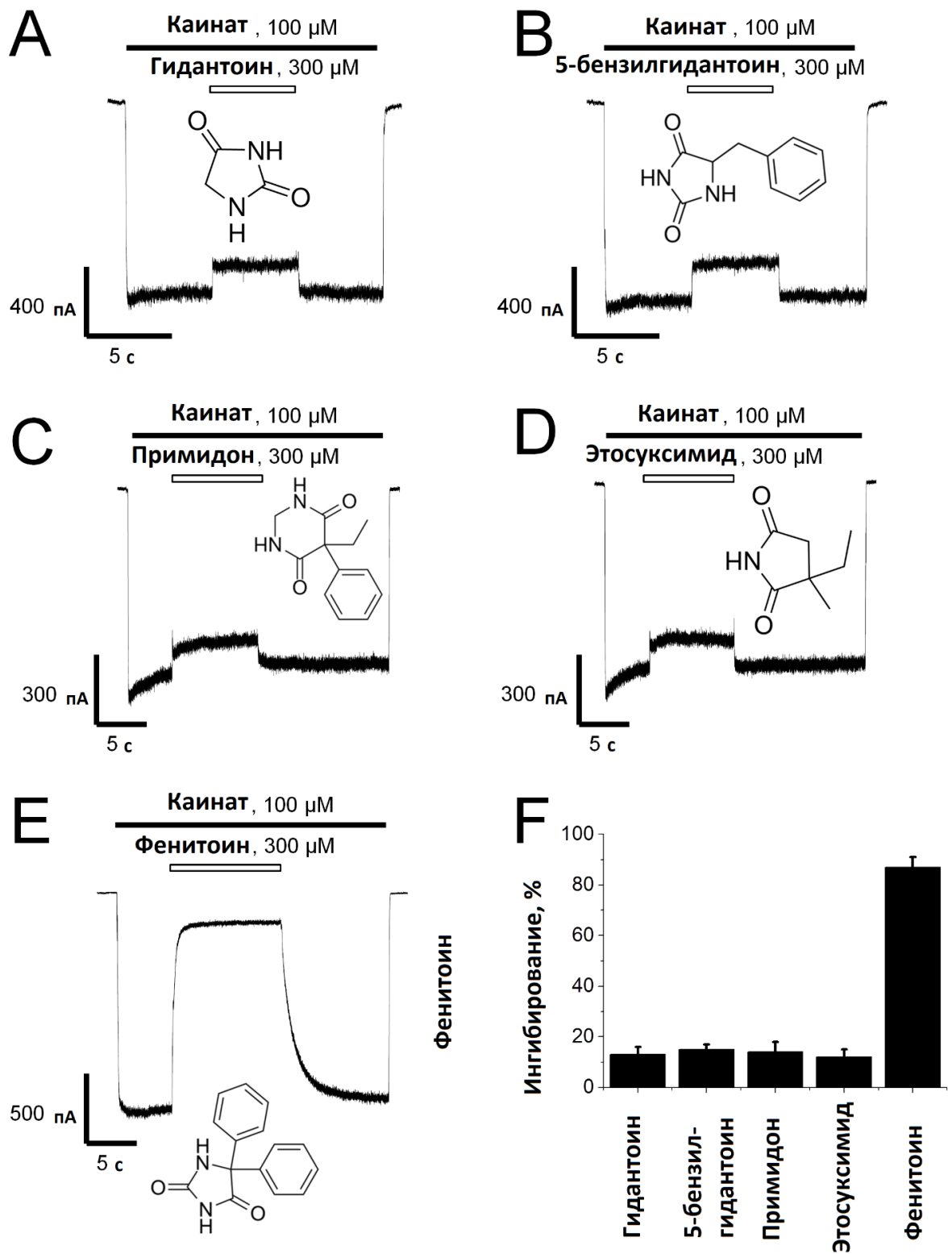


Рисунок 3. Активность соединений, имеющих в своем составе гидантоиновое КОЛЬЦО.

Полученные структурно-функциональные данные будут полезны для разработки новых антагонистов кальций-непроницаемых AMPA-рецепторов.

Далее нами была проведена большая серия экспериментов по исследованию молекулярных механизмов действия фенитоина на AMPA-рецепторы со следующими основными результатами:

- Ингибирующее действие фенитоина ослаблялось при увеличении концентрации агониста, но не являлось конкурентным
- Фенитоин был способен оставаться в ловушке в полости закрытого канала
- Фенитоин не конкурировал за сайт связывания с конкурентными антагонистами и негативными аллостерическими модуляторами AMPA-рецепторов
- Активность фенитоина была ниже при pH=9 по сравнению с pH=7.4

Точно теми же свойствами в наших экспериментах обладал пентобарбитал. Таким образом, по итогам экспериментов и проведенному мета-анализу, с которыми более подробно можно ознакомиться в опубликованной статье (Dron et al., 2021), а также на основании сравнения 3D структур исследованных молекул (рисунок 4), стало очевидным, что фенитоин и пентобарбитал имеют общий сайт связывания.

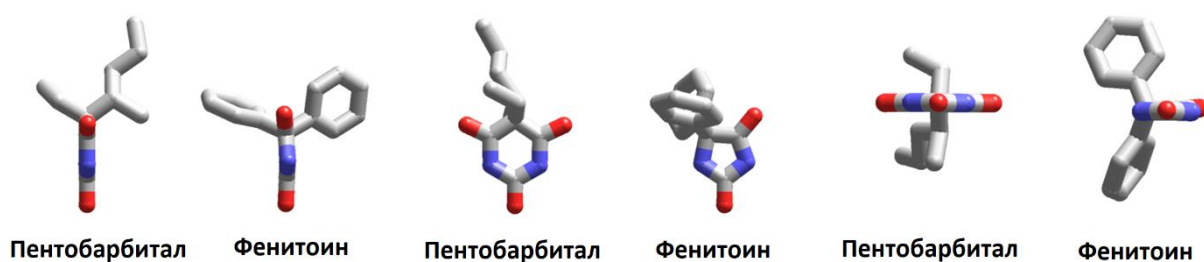


Рисунок 4. Сравнение 3D-структур фенитоина и пентобарбитала в различных позициях. 3D структуры демонстрируют близкую схожесть направлений функциональных групп. Результаты анализа любезно предоставлены Тихоновым Д.Б.

Таким образом, нами было показано, что молекулярный механизм действия фенитоина и пентобарбитала на AMPA-рецепторы отличается от

конкурентных антагонистов, негативных аллостерических ингибиторов и селективных блокаторов кальций-проницаемых AMPA-рецепторов. В 1995 году было продемонстрировано, что мутация остатка Q/R сайта субъединицы GluA2 (R586Q), значительно снижает активность пентобарбитала, что, в свою очередь позволяет предполагать, что связывание пентобарбитала осуществляется в сайте селективного фильтра центральной поры канала[12].

В свете упомянутых данных является логичным вывод о том, что фенитоин, как и пентобарбитал, ингибирует активность AMPA-рецепторов путем связывания с Q/R сайтом исследуемых ионных каналов.

3. Действие антигистаминных соединений на NMDA-рецепторы

Для антазолина, дифенгидрамина, дезлоратадина и лоратадина, а также трипеленамина были построены графики концентрационной зависимости, они представлены на рисунке 5. IC₅₀ составили $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M}$, $42 \pm 8 \mu\text{M}$, $13 \pm 3 \mu\text{M}$, $19 \pm 4 \mu\text{M}$, $65 \pm 17 \mu\text{M}$ соответственно. В связи с недостаточно высокой активностью трипеленамина механизмы его действия не изучались.

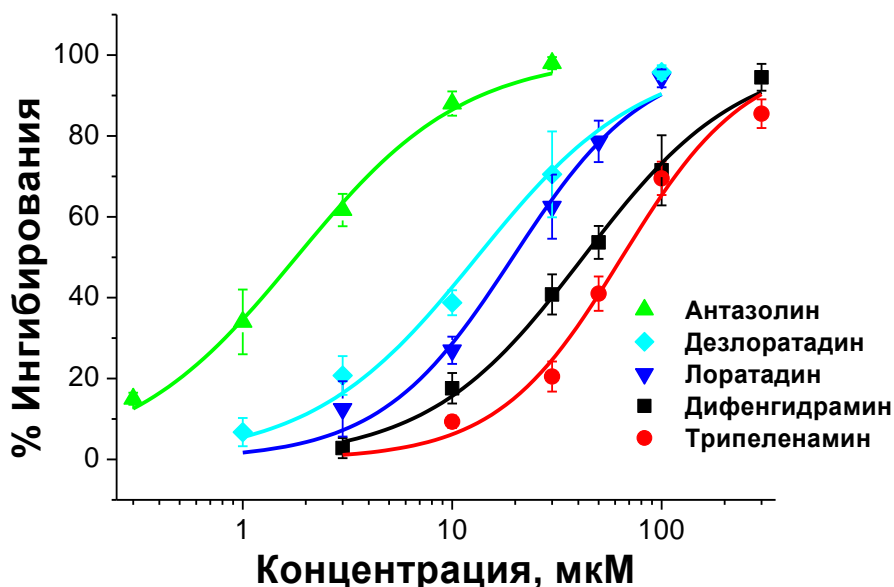


Рисунок 5. Дозозависимые кривые, характеризующую активность антазолина, дифенгидрамина, лоратадина, дезлоратадина, а также трипеленамина как блокаторов NMDA-рецепторов.

Антазолин и дифенгидрамин ранее упоминались в литературе как блокаторы NMDA-рецепторов, в то время как лоратадин и дезлоратадин были обнаружены нами впервые.

В дальнейшем был проведен ряд экспериментов, направленных на характеризацию потенциал-зависимости блокады антазолина, дифенгидрамина, дезлоратадина и лоратадина. Дифенгидрамин и антазолин проявили выраженную потенциал-зависимость блокады, активность дезлоратадина не оказалась значимо выраженной, в то время как лоратадин не проявил свойств потенциал-зависимости блокады (рисунок 6).

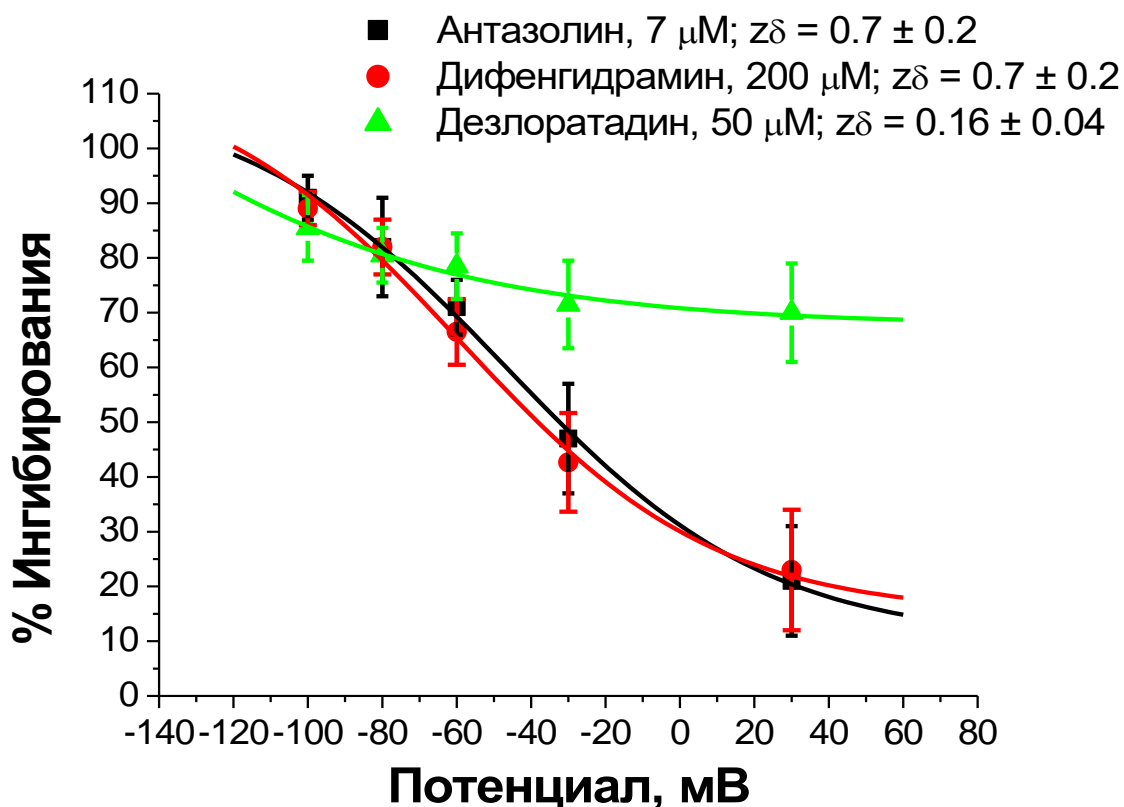


Рисунок 6. Потенциал-зависимость действия антазолина, дифенгидрамина и дезлоратадина. Сайт связывания для антазолина и дифенгидрамина расположен в глубине поры канала NMDA-рецептора, в то время как сайт связывания дезлоратадина расположен значимо выше; для дезлоратадина характерно поверхностное расположение его основного сайта связывания.

После того, как данные о потенциал-зависимости были получены, далее был осуществлен ряд экспериментов, направленных на определение эффекта ловушки: в данном механизме блокады лежит способность молекул оставаться в поре канала, после того как он закроется. Таким образом, для антазолина, дифенгидрамина и дезлоратадина данный эффект был подтвержден – пример такой активности продемонстрирован на рисунке 7. В текущий момент аналогичный протокол используется для того, чтобы определить, обладает ли лоратадин подобной активностью.

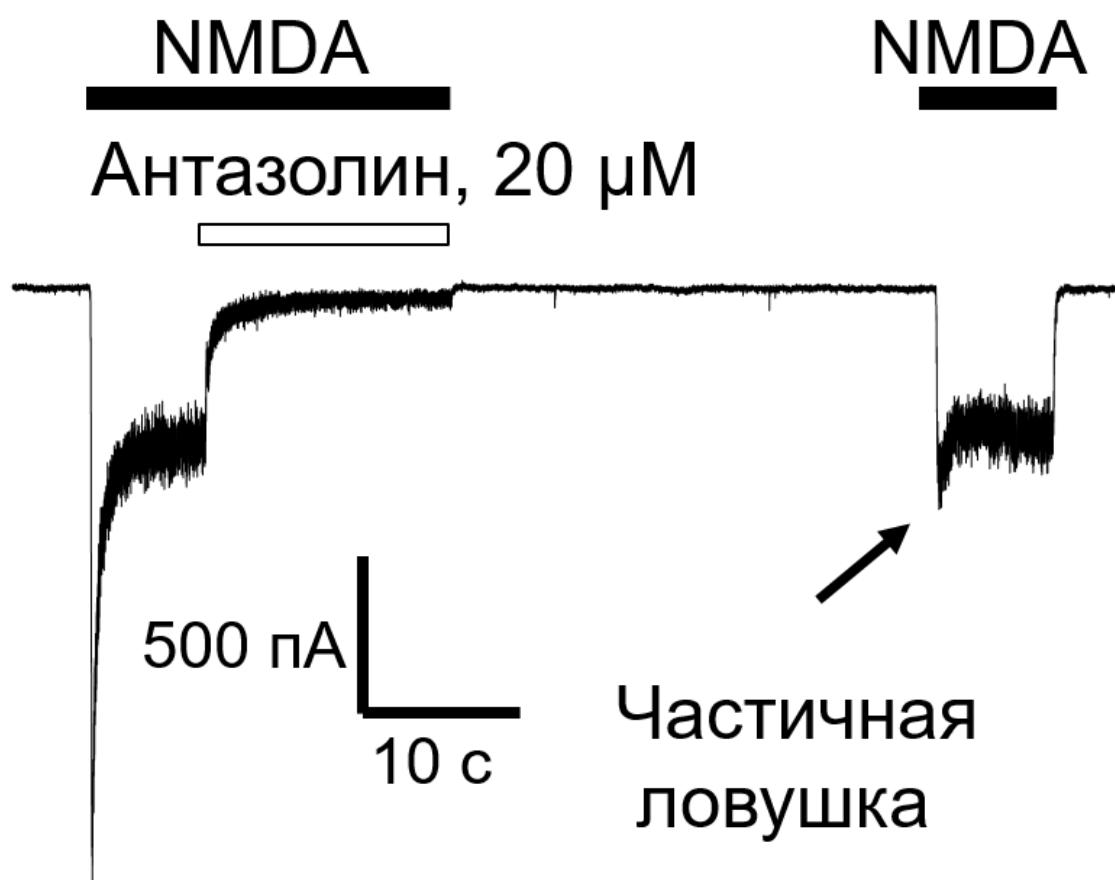


Рисунок 7. Пример протокола, направленного на выявление эффекта ловушки у антазолина. Открытые NMDA-рецепторы ингибируются насыщающей концентрацией блокатора, впоследствии аппликация искусственной цереброспинальной жидкости приводит к закрытию каналов. При повторной аппликации агониста амплитуда тока заметно ниже изначальной, что говорит о способности антазолина оставаться в закрытом канале.

Известно, что в физиологических условиях при потенциале покоя NMDA-рецепторы заблокированы ионами магния. Влияние ионов магния на активность антазолина, дифенгидрамина, дезлоратадина также было оценено. Для этого использовался раствор как без ионов магния, так и раствор, содержащий 1 мМ ионов магния. Записи велись при потенциале фиксации -30 мВ. Расхождение дозозависимых кривых антазолина и дифенгидрамина при потенциале фиксации -30 мВ дополнительно подтверждает, что связывание этих молекул происходит в поре ионного канала. Присутствие ионов магния не сместило кривые для дезлоратадина, что свидетельствует в пользу того, что при потенциале на мембране -30 мВ дезлоратадин не блокирует пору канала NMDA-рецептора. Результаты экспериментов представлены на рисунке 8.

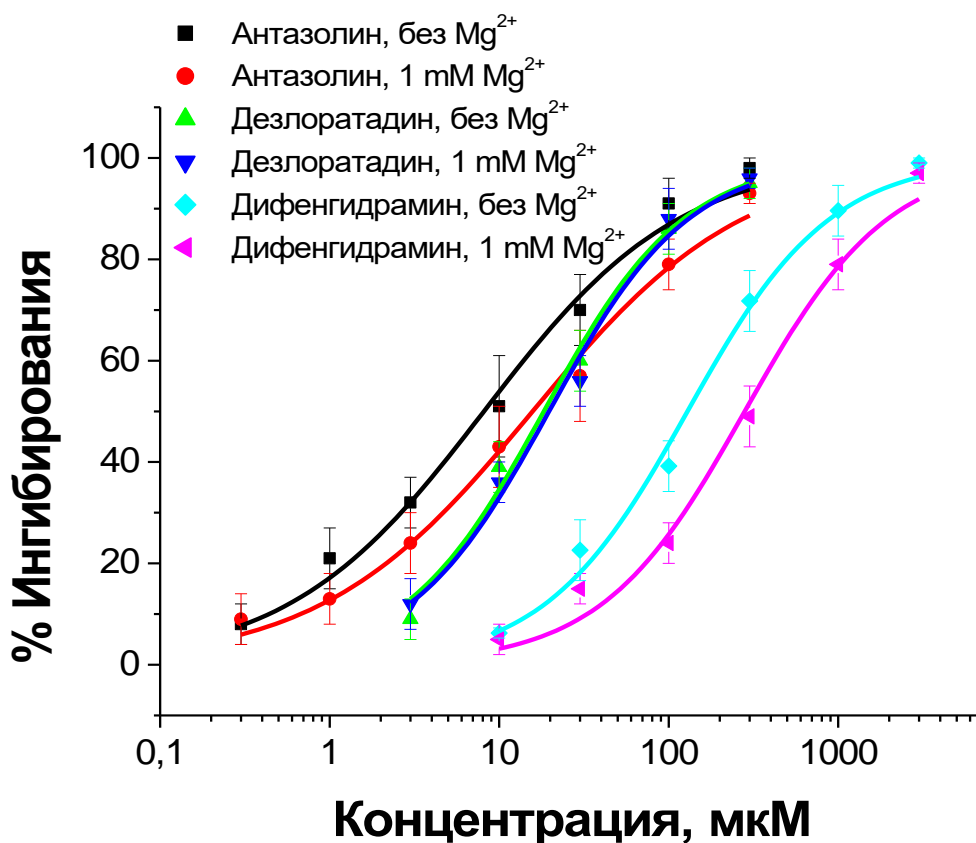


Рисунок 8. Дозозависимые кривые, характеризующую активность антазолина, дифенгидрамина, дезлоратадина при добавлении в раствор ионов магния, потенциал фиксации -30 мВ.

Исследование механизмов действия лоратадина и дезлоратадина в данный момент продолжается.

Выводы

1. Показано ингибирующее действие экспериментально-синтезированных производных бифенила на NMDA-рецепторы, соответствующее прогнозу *in silico*.
2. По результатам электрофизиологического скрининга был выявлен блокатор AMPA-рецепторов среди соединений с противоэпилептической активностью – фенитоин.
3. По результатам электрофизиологического скрининга были выявлены новые антагонисты NMDA-рецепторов среди соединений с антигистаминной активностью – лоратадин и дезлоратадин.
4. Выявлен агонист-зависимый неконкурентный механизм действия фенитоина на кальций-непроницаемые AMPA-рецепторы
5. Была подтверждена потенциал-зависимость действия антазолина и дифенгидрамина на NMDA-рецепторы, а также их конкуренция с ионами магния за связывание в поре канала.
6. Молекулярные механизмы действия лоратадина и дезлоратадина подлежат дальнейшему электрофизиологическому анализу.

Список публикаций по теме диссертации

Статьи

1. Nadezhda S. Temnyakova, Dmitry A. Vasilenko, Oleg I. Barygin, *Mikhail Y. Dron*, Elena B. Averina, Yuri K. Grishin, Vladimir V. Grigoriev, Vladimir A. Palyulin, Maxim V. Fedorov, Dmitry S. Karlov. Ifenprodil-like NMDA receptor modulator based on the biphenyl scaffold.// *Mendeleev Communications*. - 2020. - V. 3 - № 3. – P. 342-343.

2. *Dron MY, Zhigulin AS, Tikhonov DB, Barygin OI. Screening for Activity Against AMPA Receptors Among Anticonvulsants—Focus on Phenytoin.*// *Front. Pharmacol.*| *Sec. Pharmacology of Ion Channels and Channelopathies.* – 2021. – V.12 – P. 78-92.

3. Karlov DS, Temnyakova NS, Vasilenko DA, Barygin OI, *Dron MY, Zhigulin AS, Averina EB, Grishin YK, Grigoriev VV, Gabrel'yan AV, Aniol VA, Gulyaeva NV, Osipenko SV, Kostyukevich YI, Palyulin VA, Popov PA, Fedorov MV.* Biphenyl scaffold for the design of NMDA-receptor negative modulators: molecular modeling, synthesis, and biological activity.// *RSC Med Chem.* – 2022. – V.13 - №7 – P. 822-830.

Тезисы

1. Жигулин А.С., *Дронь М.Ю.*, Барыгин О.И. Молекулярные механизмы действия антиконвульсантов на кальций-проницаемые и кальций-непроницаемые АМРА-рецепторы//III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Научные труды. Том 1. – М.:Издательство «Перо», 2021. – с. 165.

2. *Дронь М.Ю.*, Жигулин А.С., Тихонов Д.Б., Барыгин О.И. Механизмы ингибирования АМРА-рецепторов фенитоином//RUSNEUROCHEM 2022: Всероссийская с международным участием конференция Российского нейрхимического общества. Тезисы докладов. – СПб.: Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 2022, 188 с.

3. Барыгин О.И., *Дронь М.Ю.* Ингибирование NMDA-рецепторов антигистаминными соединениями//RUSNEUROCHEM 2022: Всероссийская с международным участием конференция Российского нейрхимического общества. Тезисы докладов. – СПб.: Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 2022, 188 с.

Список цитируемой литературы

1. Yu A, Salazar H, Plested AJR, Lau AY. Neurotransmitter Funneling Optimizes Glutamate Receptor Kinetics. // *Neuron*. – 2018. - Vol. 97. - № 1. - P. 139-149.
2. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. // *J Nutr*. - 2000. - Vol. 130. - №4. - P. 1007S-15S.
3. Scheefhals N, MacGillavry HD. Functional organization of postsynaptic glutamate receptors. // *Mol Cell Neurosci*. – 2018. - Vol. 91. - P. 82-94.
4. Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. // *J Neurochem*. – 2006. - Vol. 97. - №6. - P. 1611-26.
5. Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. // *Biomolecules*. - 2020. - Vol. 10. - №3. - P. 464.
6. K. Lee, L. Goodman, C. Fourie, S. Schenk, B. Leitch, J. M. Montgomery. AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders. // *Advances in protein chemistry and structural biology*. - 2016. - Vol. 103. - P. 203-61.
7. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J, Hällqvist J, Toffoli M, Streeter A, Hosking J, Heywood WE, Khengar R, Campbell P, Hehir J, Cable S, Mills K, Zetterberg H, Limousin P, Libri V, Foltynie T, Schapira AHV. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. // *JAMA Neurol*. - 2020. - Vol. 77. - №4. - P. 427-434.
8. Vorobjev, V.S. Vibrodissociation of sliced mammalian nervous tissue. // *Journal of neuroscience methods*. - 1991. - Vol. 38. - №2-3. - P. 145-50.
9. Korinek M, Kapras V, Vyklicky V, Adamusova E, Borovska J, Vales K, Stuchlik A, Horak M, Chodounska H, Vyklicky L Jr. Neurosteroid modulation of N-methyl-D-aspartate receptors: molecular mechanism and behavioral effects. // *Steroids*. - 2011. - Vol. 76. - №13. - P.1409-18.

10. Williams K. Ifenprodil discriminates subtypes of the N-methyl-D-aspartate receptor: selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors. // *Molecular pharmacology*. – 1993. - Vol. 44. - №4. - P. 851-9.
11. Guitton MJ, Dudai Y. Blockade of cochlear NMDA receptors prevents long-term tinnitus during a brief consolidation window after acoustic trauma. // *Neural Plast.* - 2007. - Vol. 2007. - P. 80904.
12. Yamakura T, Sakimura K, Mishina M, Shimoji K. The sensitivity of AMPA-selective glutamate receptor channels to pentobarbital is determined by a single amino acid residue of the alpha 2 subunit. // *FEBS Lett.* - 1995. - Vol. 374. - №3. - P. 412-4.