

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТАБОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ III ГРУППЫ

Авдеева Н.В.¹, Сидорова С.А.²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: 7400468@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск

В приведенном литературном обзоре планируется продемонстрировать церебропротективный эффект метаботропных рецепторов глутамата группы III при ишемическом инсульте и нейродегенеративных заболеваниях. При разрушении клеток происходит избыточное накопление глутамата во внеклеточном пространстве и увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺, что в результате ряда биохимических реакций приводит к дальнейшей гибели оставшихся нервных клеток. Это явление получило название «эксайтотоксичность». Из различных исследований известно, что максимальное содержание глутамата во внеклеточном пространстве наблюдается уже в первые часы развития церебральной ишемии, тогда как концентрация ГАМК нарастает лишь к 3-м суткам заболевания. Далее происходит нарушение баланса между глутаматергическим возбуждением и ГАМК-ергическим торможением. В результате несвоевременного включения тормозных механизмов продолжается накопление внеклеточного глутамата, а, следовательно, и гибель нейронов, что приводит к более тяжелым проявлениям ишемии головного мозга. В литературе описано большое количество исследований, доказывающих, что ингибирование гиперактивной глутаматергической передачи оказывает нейропротективный эффект. Наиболее вероятными механизмами нейропротекции являются: ингибирование выработки глутамата в черной субстанции, что в свою очередь защищает от эксайтотоксичности, опосредуемой глутаматом, а также уменьшение воспалительного действия. Также нейропротективному эффекту агонистов mGlu₄ рецепторов способствует их противовоспалительный эффект. На основании вышеизложенного можно заключить, что агонисты mGlu₄ рецепторов оказывают нейропротективное действие и противовоспалительный эффект.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты mGlu₄ рецепторов, нейропротективный эффект, эксайтотоксичность, нейродегенеративные заболевания.

CEREBROPROTECTIVE EFFECT OF GROUP III METABOTROPIC RECEPTORS

Avdeeva N.V.¹, Sidorova S.A.²

¹Belgorod state national research university, Belgorod, e-mail: 7400468@mail.ru;

²Kursk state medical university, Kursk

In this literature review it is planned to demonstrate the cerebroprotective effect of metabotropic glutamate receptors of group III in ischemic stroke and neurodegenerative diseases. When cells are destroyed, there is an excessive accumulation of glutamate in the extracellular space and an increase in the concentration of intracellular Ca²⁺, which, as a result of a number of biochemical reactions, leads to further death of the remaining nerve cells. This phenomenon is called excitotoxicity. From various studies, it is known that the maximum content of glutamate in the extracellular space is observed in the first hours of cerebral ischemia, as the concentration of GABA increases only to 3 days of illness. Then there is a violation of the balance between glutamate-ergic excitation and GABA-ergic inhibition. As a result of untimely activation of inhibitory mechanisms, the accumulation of extracellular glutamate, and, consequently, the death of neurons, which leads to more severe manifestations of cerebral ischemia, continues. The literature describes a large number of studies proving that inhibition of hyperactive glutamatergic transmission has a neuroprotective effect. The most likely mechanisms of neuroprotection are: inhibition of glutamate production in the black substance, which in turn protects against excitotoxicity mediated by glutamate, as well as reducing the inflammatory effect. Also, in the neuroprotective effect of mglur 4 receptor agonists, their anti-inflammatory effect plays a role. Based on the above, it can be concluded that mglur 4 receptor agonists have a neuroprotective effect and anti-inflammatory effect.

Keywords: disease Parkinsona, agonists of mGlu₄ receptor, neuroprotective effect, excitotoxicity, neurodegenerative diseases

При неврологических заболеваниях основным звеном гибели нейронов является эксайтотоксичность наряду с апоптозом, некрозом и аутофагией [1]. Процессы эксайтотоксичности открыты в 1980-х гг. Эксайтотоксичность служит общим звеном в механизмах ишемии и многих нейродегенеративных и воспалительных заболеваний, а также приводит к усилению симптоматики некоторых неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др. Она возникает в результате гиперактивации ионотропных рецепторов глутамата, что приводит к нарушению проницаемости ионных каналов. Накопление внутриклеточного Ca^{2+} запускает каскад реакций, приводящих к активации ряда протеолитических ферментов, повреждающих нейроны. Это приводит к увеличению синтеза оксида азота, возрастанию перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса и как следствие – к апоптозу. По мнению J.W.E. Olney, явление эксайтотоксичности могла объяснить гибель нейронов при различных заболеваниях головного мозга, в том числе и при ишемическом инсульте [2]. Воздействие на механизмы эксайтотоксичности является основным направлением поиска нейропротективных средств при таких заболеваниях, как эпилепсия, ишемический инсульт, болезнь Паркинсона и другие [3]. В этой статье мы планируем показать роль метаботропных (mGluR) рецепторов глутамата в поддержании уровня внеклеточного глутамата при эксайтотоксичности или церебральной ишемии. В отличие от ионотропных рецепторов mGluR не являются ионными каналами, они активируют биохимические каскады, что приводит к модификации других белков, например ионного канала. Возможно, это способствует возникновению изменений возбудимости в синапсе, например путем пресинаптического торможения в синапсах, или модуляции и даже индукции постсинаптических реакций [4-6].

Метаботропные рецепторы глутамата

Основным возбуждающим медиатором центральной нервной системы является глутамат, который способен модулировать синаптическую деятельность через ионотропные и метаботропные рецепторы, а при определенных условиях может становиться эксайтотоксином. Метаботропные рецепторы могут быть расположены как на пре-, так и на постсинаптических мембранах. Метаботропные рецепторы глутамата (MGlur) принимают участие во многих физиологических и патологических процессах, что делает их перспективной мишенью для разработки новых терапевтических препаратов [7].

Метаботропные рецепторы осуществляют передачу сигнала через G-белки, которые в свою очередь приводят к открытию или закрытию ионных каналов клетки. MGlur классифицируются на 3 группы (I–III) (табл.). MGlur I группы (mGlu1 и mGlu5) обычно расположены на постсинаптической мембране и связаны через G-белок с фосфолипазой C, а

их активация приводит к гидролизу фосфоинозиотида и внутриклеточному накоплению ионов Ca^{2+} . Рецепторы группы II (mGlu2 и mGlu3) и группы III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 и mGlu8) связаны с аденилилциклазой по типу отрицательной связи, и их активация ингибирует образование цАМФ (циклическая форма аденозинмонофосфата) [7].

Классификация метаботропных рецепторов

Семейство	Рецепторы	Ген	Механизм	Функция	Агонисты и активаторы	Антагонисты	Синаптический сайт
Группа I	mGluR ₁	GRM1	G _q , ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓глутамат	Повышает активность NMDA-рецептора и риск эксайтотоксичности	3,5-dihydroxyphenylglycine		преим. постсинаптически
	mGluR ₅	GRM5	G _q , ↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↓глутамат				
Группа II	mGluR ₂	GRM2	G _i /G _o	Снижает активность NMDA-рецептора и риск эксайтотоксичности	эглумегад Biphénylindanone A DCG-IV	LY-341,495	преим. пресинаптически
	mGluR ₃	GRM3	G _i /G _o				
Группа III	mGluR ₄	GRM4	G _i /G _o	Снижает активность NMDA-рецептора и риск эксайтотоксичности	L-AP4		преим. пресинаптически
	mGluR ₆	GRM6	G _i /G _o				
	mGluR ₇	GRM7	G _i /G _o				
	mGluR ₈	GRM8	G _i /G _o				

Рецепторы mGluR III группы преимущественно расположены на пресинаптических терминалиях глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов, участвуя в регуляции синаптической передачи [8]. Активация mGlu рецепторов, расположенных на глутаматергических нервных клетках, вызывает снижение выделения глутамата, тем самым подавляя возбуждающую глутаматергическую передачу. Поэтому предположено, что активация этих рецепторов может оказывать нейропротективное влияние.

Роль эксайтотоксичности в развитии и тяжести различных заболеваний головного мозга

В первые часы и минуты после возникновения ишемии мозга образуется очаг некроза, в основе формирования которого лежат реакции глутамат-кальциевого каскада или эксайтотоксичности [2]. Развитие глутамат-кальциевого каскада запускается выходом глутамата в межклеточное пространство из ишемизированных нейронов.

Начальная стадия характеризуется нарушением ионного транспорта, вследствие чего происходит внутриклеточное накопление Ca^{2+} , что после ряда биохимических реакций приводит к некротической смерти нейронов. Известно, что основным путем поступления Ca^{2+} в клетку являются агонист-зависимые кальциевые каналы, которые контролируются глутамат-активирующимися рецепторами (NMDA-рецепторами) [9-11].

В дальнейшем продолжается нарастание концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и глутамата во внеклеточном пространстве [12]. Известно, что в результате накопления ионов Ca^{2+} происходит миграция сывороточных белков в ткань мозга. А присутствие альбумина в условиях повышенного высвобождения глутамата значительно увеличивает зону ишемического повреждения, так как потенцирует эксайтотоксичность, длительно удерживая агонист-зависимые Ca^{2+} -каналы NMDA-рецепторов в открытом состоянии [13].

На заключительном этапе происходят необратимые процессы (прежде всего свободнорадикальные реакции, перекисное окисление липидов, избыточное образование оксида азота, эйкозаноидов, фактора активации тромбоцитов и др.), ведущие к некротической смерти клетки [2].

Исследования Т.Р. Obrenovitch с соавторами показали, что максимальная концентрация глутамата во внеклеточном пространстве наблюдается уже в первые часы развития ишемии, тогда как концентрация ГАМК нарастает лишь к концу первых суток развития патологии. В нормальных условиях механизмы глутаматергического возбуждения и ГАМК-ергического торможения находятся в равновесии, а дисбаланс между возбуждающими и тормозными системами препятствует своевременному включению защитных тормозных механизмов мозга. Обращает на себя внимание, что преобладание уровня глутамата наблюдается при более тяжелых ишемиях головного мозга по сравнению с патологией средней тяжести, тогда как концентрация ГАМК была выше у больных с ишемией средней тяжести по сравнению с тяжелыми пациентами [14]. Эти данные позволяют предположить, что регулярный прием препаратов, усиливающих ГАМК-ергическое торможение, таких как агонисты метаботропных рецепторов III группы, в случае возникновения инсульта приведет к более легкому его течению.

Таким образом, видно, что в развитии острой церебральной ишемии играет роль не только явление эксайтотоксичности, но и появление дисбаланса между тормозными и возбуждающими механизмами, смещенными в сторону недостаточности торможения [15]. Это подтверждается многочисленными исследованиями на животных, которым моделировалась острая церебральная ишемия [16].

Роль модуляции активности mGluR рецепторов в нейропротекции

В литературе описано большое количество исследований, доказывающих, что ингибирование гиперактивной глутаматергической передачи оказывает нейропротективное действие. Что касается нейропротективного действия антагонистов ионотропных рецепторов глутамата (iGluRs) при поражении центральной нервной системы, результаты клинических исследований оказались безуспешными из-за наличия побочных эффектов, таких как атаксия, седация, психотические эффекты и нарушение памяти [17], в результате чего они не получили широкого применения в клинике. Поэтому модуляция глутаматергической передачи может быть более перспективной стратегией нейропротекции, чем прямой антагонизм рецепторов [18].

В экспериментальных работах было показано наличие нейропротективных свойств агонистов mGluR III группы. Также высказано предположение о нейропротективной эффективности препаратов, воздействующих на рецепторы mGluR 4 при болезни Паркинсона, аутизме и мозжечковой атаксии [19]. В исследовании на моделях паркинсонизма, вызванных введением галоперидола и резерпина, применение агонистов mGluR 4 рецепторов приводило к уменьшению симптоматики [20]. В данном исследовании также продемонстрировано, что активация рецепторов mGluR 4 может в конечном счете предотвратить продолжающуюся нейродегенерацию при болезни Паркинсона.

В основе рецепторно-опосредованной нейропротекции mGluR 4 могут лежать различные механизмы. Рассмотрим 2 наиболее вероятных пути церебропротективного влияния метаботропных рецепторов. Первый – это ингибирование выработки глутамата в черной субстанции, что в свою очередь защищает от эксайтотоксичности, опосредуемой глутаматом. Вторым возможным механизмом является уменьшение воспалительного действия.

Что касается гипотезы ингибирования выработки глутамата, ранее проведенные исследования *in vitro* показали, что агонист метаботропных глутаматных рецепторов группы mGluR III – L-AP4 подавил глутамат-опосредованное возбуждение в допаминергических нейронах компактной части черной субстанции, а местное интранигральное введение L-SOP уменьшает выход глутамата в компактной части черной субстанции [21]. В результате этого был сделан вывод, что рецепторы mGluR 4 являются ключевым подтипом метаботропных

рецепторов, отвечающих за уменьшение глутаматергического возбуждения в черной субстанции. В дальнейших исследованиях была изучена возможность нейропротективного действия агонистов mGlu₄, заключающаяся в ингибировании выделения глутамата в черной субстанции. Так, введение еще одного положительного аллостерического модулятора РНССС ((7E)-7-hydroxyimino-N-phenyl-1,7a-dihydrocyclopropa[b]chromene-1a-carboxamide) в бледный шар приводит к устранению моторных нарушений, вызванных введением МФТП. Таким образом, в основе нейропротекции в МФТП-индуцированной модели паркинсонизма лежат mGlu₄-опосредованная нормализация глутаматергического возбуждения в самой черной субстанции или косвенно через коррекцию паллидо-субталамического пути и последующее снижение глутаматергического возбуждения к компактной части черной субстанции [22].

В большинстве исследований агонисты mGlu_{III} группы вводились преимущественно до, одновременно или вскоре после появления патологии. Изучение нейропротективного эффекта агониста рецепторов mGlu_{III} группы – АСРТ-I при отсроченном его введении (30 мин – 3 ч) показывает его действие на эксайтотоксичность, вызванную каинатом. Основным выводом данного исследования было то, что АСРТ-I ослабил каинатиндуцированное повреждение нейронов *in vitro* и *in vivo*.

Противовоспалительный эффект агонистов mGlu₄ рецепторов в механизме нейропротективного действия

Известно, что активированная микроглия участвует в механизмах нейродегенерации дофаминергических нейронов в черной субстанции путем выделения провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. В норме нейроны при участии астроцитов выделяют факторы, подавляющие активность микроглии. При нарушении целостности паренхимы головного мозга происходят активация микроглии и ее прикрепление к нейронам. Далее нарушается цитоскелет клеток микроглии, и она начинает проявлять фагоцитарную активность. Активированная микроглия выделяет воспалительные цитокины, которые увеличивают воспалительный ответ, а также нейротоксины (TNF-α и другие), что приводит к повреждению других нейронов. В экспериментальных моделях на животных показано, что в дегенерации нигростриатных дофаминергических нейронов значительную роль играют воспалительные процессы, связанные с активацией микроглии [23]. Наличие рецепторов mGlu₄ на астроцитах и микроглии повышает вероятность того, что астроглиальный компонент может способствовать защитным действиям модуляторов рецепторов mGlu₄. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе многих неврологических заболеваний, в том числе и болезни Паркинсона [24]. При моделировании паркинсонического синдрома у крыс путем введения 6-OHDA происходят активация микроглии и увеличение уровня

провоспалительных цитокинов в полосатом теле и компактной части черной субстанции, после чего клетки микроглии объединяются вокруг дофаминергических нейронов и становятся фагоцитарными [25]. В исследованиях на мышах, которым вводился L-AP4, у них происходит уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, что доказывает роль рецепторов mGlu₄, включая астроглиальные, в потенциальном противовоспалительном действии [26]. В другом исследовании при введении положительного аллостерического модулятора рецепторов mGlu₄ – VU0155041 (cis-2-[[[(3,5-Dichlorophenyl) amino] carbonyl] cyclohexanecarboxylic acid) происходит значительное уменьшение уровня GFAP (glial fibrillary acidic protein – предиктор гибели нейрональных клеток) и IBA-1 (ionized calcium-binding adaptor molecule 1) у мышей с 6-OHDA-индуцированной астроглиальной нейротоксичностью, что тоже подтверждает данную теорию. Хотя данные механизмы начали исследоваться недавно, полученные результаты поддерживают противовоспалительный эффект рецепторов mGlu₄.

Заключение

Активация NMDA-рецепторов при церебральном ишемическом инсульте, болезни Паркинсона и воспалительных процессах головного мозга вызывает внутриклеточное накопление ионов Ca²⁺ и активацию внутриклеточного метаболизма. Метаботропные рецепторы оказывают влияние на уровень активности NMDA-рецепторов. Поскольку токсичность при перевозбуждении нейронов связана с активностью NMDA-рецепторов, многие исследователи возлагали надежды на применение антагонистов при инсульте, травмах мозга и нейродегенеративных заболеваниях. Однако значительное количество побочных эффектов при их применении привело к провалу большинства клинических исследований NMDA-антагонистов. Например, экспериментальный агонист NMDA-рецепторов – МК801 вызывает у грызунов нейрональную вакуолизацию и как следствие – «лезии Олни». В связи с этим ученые ищут новые мишени и фармакологические вещества, способные устранять нежелательные эффекты эксайтотоксичности. В качестве таких мишеней рассматриваются метаботропные рецепторы глутамата.

Так, метаботропные рецепторы глутамата II и III групп способны защитить нейроны от эксайтотоксичности за счет снижения активности NMDA-рецепторов. Агонисты mGlu₄ рецепторов обеспечивают устранение дисбаланса между ГАМК-ергическим торможением и глутаматергическим возбуждением, оказывая нейропротективное действие и противовоспалительный эффект. В связи с этим препараты, оказывающие модулирующее влияние на mGlu₄ рецепторы, участвуют в активации внутриклеточного метаболизма и могут быть рекомендованы к применению в лечении болезни Паркинсона, острой церебральной ишемии и воспалительных заболеваний.

Список литературы

1. Архипов В.И., Капралова М.В., Першина Е.В. Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции // Современные проблемы науки и образования. 2013. №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10431> (дата обращения: 17.11.2019).
2. Olney J.W.E. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity. *J. Neural Transm. Suppl.* 1994. № 4. P. 47–51.
3. Domin H., Przykaza L., Jantas D., Kozniewska E., Boguszewski P.M., & Smialowska M. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacolog.* 2016. № 102. P. 276–294. DOI:10.1016/j.neuropharm.2015.11.025.
4. Moyanova S.G., Mastroiacovo F., Kortenska L.V., Mitreva R.G., Fardone E, Santolini I., Sobrado M., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F., Ngomba R. Protective role for type 4 metabotropic glutamate receptors against ischemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011. № 3. P. 1107-1118. DOI:10.1038/jcbfm.2010.201.
5. Авдеева Н.В., Покровский М.В., Куликов А.Л. Исследование органного распределения и экскреции субстанции Рапиталама // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26302> (дата обращения: 17.11.2019).
6. Kravchenko D.V., Avdeeva N.V., Korokin M.V. Assessment of the DNA damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with Rapitalam in acute and therapeutic doses. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016. Vol.2. №4. P. 9-11. DOI:10.18413/2500-235X-2016-2-4-9-11.
7. Nicoletti F., Bockaert J., Collingridge G.L., Conn P.J., Ferraguti F., Schoepp D.D., Wroblewski J.T., Pin J.P. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology.* 2011. №60. P.1017–1041. DOI:10.1016/j.neuropharm.2010.10.022.
8. Ferraguti F., Crepaldi L., Nicoletti F. Metabotropic glutamate 1 receptor: current concepts and perspectives. *Pharmacol Rev.* 2008. № 60. P. 536–581 DOI:10.1124/pr.108.000166.
9. Dong X.X., Wang Y., Qin Z.H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Vol.30(4). P.379-87. DOI:10.1038/aps.2009.24.
10. Yeoh J.W., James M.H., Adams C.D., Bains J.S., Sakurai T., Aston-Jones G., Graham B.A., Dayas C.V. Activation of lateral hypothalamic group III metabotropic glutamate receptors suppresses cocaine-seeking following abstinence and normalizes drug-associated increases in

excitatory drive to orexin/hypocretin cells. *Neuropharmacology*. 2019. Vol.154. P.22-33. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.09.033.

11. Wang J.Q., Zhang Z., Kuruppu D., Brownell A.L. Radiosynthesis of PET radiotracer as a prodrug for imaging group II metabotropic glutamate receptors in vivo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. № 22. P.1958–1962 DOI:10.1016/j.bmcl.2012.01.039.

12. Hernández D.E., Salvadores N.A., Moya-Alvarado G., Catalán R.J. Axonal degeneration induced by glutamate excitotoxicity is mediated by necroptosis. *J. Cell Sci.* 2018. V. 131(22). P.1-16. DOI: 10.1242/jcs.214684.

13. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog. Neurobiol.* 2014 №115. P.157-88. DOI:10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.

14. Wahl F., Obrenovitch T.P., Hardy A.M., Plotkine M., Boulu R., Symon L. Extracellular glutamate during focal cerebral ischaemia in rats: time course and calcium dependency. *J. Neurochem.* 1994. V. 63. № 3. P. 1003–1011. DOI:10.1046/j.1471-4159.1994.63031003.x.

15. Rowley N.M., Madsen K.K., Schousboe A., Steve White H. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochemistry international*. 2012. V.61. №. 4. P.546-558. DOI:10.1016/j.neuint.2012.02.013.

16. Silver I.A., Deas J., Erecińska M. Ion homeostasis in brain cells: differences in intracellular ion responses to energy limitation between cultured neurons and glial cells. *Neuroscience*. 1997. Vol.78. №2. P.589-601. DOI:10.1016/S0306-4522(96)00600-8.

17. Ikonomidou C., Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol.* 2002. V.1. №6. P.383-389. DOI:10.1016/S1474-4422(02)00164-3.

18. Hopkins C.R., Lindsley C.W., Niswender C.M. mGluR4-positive allosteric modulation as potential treatment for Parkinson's disease. *Future Med. Chem.* 2009. V.1(3). P. 501–513. DOI: 10.4155/fmc.09.38.

19. Power E.M., Empson R.M. Functional contributions of glutamate transporters at the parallel fibre to Purkinje neuron synapse-relevance for the progression of cerebellar ataxia. *Cerebellum Ataxias*. 2014. Vol. 16. № 1. P. 3. DOI:10.1186/2053-8871-1-3.

20. Niswender C.M, Conn P.J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010. №50. P.295–322. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533.

21. Mercier M.S., Lodge D. Group III metabotropic glutamate receptors: pharmacology, physiology and therapeutic potential. *Neurochem Res.* 2014. V.39. №10. P.1876-1894. DOI:10.1007/s11064-014-1415-y.

22. Duty S. Therapeutic potential of targeting group III metabotropic glutamate receptors in the treatment of Parkinson's disease. *Br. J. Pharmacol.* 2010. V.161(2). P.271-87. DOI:10.1111/j.1476-5381.2010.00882.x.
23. Кучеряну В.Г., Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Бочарова О.А., Полещук В.В. Механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона. Активация микроглии // Оригинальные исследования. Патогенез. 2012. Т.10. №3. С. 30-34.
24. Tansey M.G., Goldberg M.S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* 2010. Vol. 37. № 3. P.510-518. DOI:10.1016/j.nbd.2009.11.004.
25. Cicchetti F., Brownell A.L., Williams K., Chen Y.I., Livni E., Isacson O. Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging. *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 15. № 6. P. 991-8. DOI:10.1046/j.1460-9568.2002.01938.x
26. Besong G., Battaglia G., D'Onofrio M., Di Marco R., Ngomba R.T., Storto M., Castiglione M., Mangano K., Busceti C.L., Nicoletti F.R., Bacon K., Tusche M., Valenti O., Conn P.J., Bruno V., Nicoletti F. Activation of group III metabotropic glutamate receptors inhibits the production of RANTES in glial cell cultures. *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 13. P.5403-5411. DOI:10.1523/JNEUROSCI.22-13-05403.2002.