



Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка

О.С. Белозор¹, А.Н. Шуваев², Я.В. Фрицлер², А.Н. Шуваев¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

Аннотация

Нейродегенерация мозжечка остаётся малоизученным вопросом. Универсальным механизмом развития большинства нейродегенеративных заболеваний считается эксайтотоксичность — повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации глутаматом постсинаптических N-метил-D-аспартат связывающих рецепторов (NMDAR). Одной из многообещающих стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний является использование антагонистов, которые преимущественно блокируют NMDAR в эксайтотоксических сценариях.

В данном обзоре обсуждаются представления о строении и функциях NMDAR. Приведены сведения об исследованиях применения блокаторов NMDAR в лечении нейродегенеративных заболеваний. Для создания новых терапевтических стратегий коррекции эксайтотоксичности при различных нейродегенеративных заболеваниях, например, спиноцеребеллярных атаксиях, необходимы дальнейшие исследования субъединичного состава и роли NMDAR в мозжечке. Перспективны комплексные методы лечения, сочетающие применение блокаторов extrasynaptic NMDAR или активаторов synaptic NMDAR с препаратами, влияющими на количество глутамата в синаптической щели.

Ключевые слова: нейродегенерация; мозжечок; спиноцеребеллярная атаксия; NMDA-рецепторы; блокаторы NMDA-рецепторов; эксайтотоксичность; нейрофизиология

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке грантов № 19-315-90044\19 Аспиранты Российского фонда фундаментальных исследований и № 20-415-242905 р_мк_Красноярск Российского фонда фундаментальных исследований и Правительством Красноярского края.

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

Адрес для корреспонденции: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: olsbelor@gmail.com. Белозор О.С.

Для цитирования: Белозор О.С., Шуваев А.Н., Фрицлер Я.В., Шуваев А.Н. Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 58–69.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.7>

Поступила 15.03.2021 / Одобрена после рецензирования 02.04.2021 / Принята в печать 25.02.2022

NMDA receptor antagonists as potential therapy in cerebellar degenerative disorders

Olga S. Belozor¹, Andrey N. Shuvaev², Yana V. Fritsler², Anton N. Shuvaev¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

²Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Cerebellar degeneration remains a poorly studied topic. Excitotoxicity, i.e. neuronal damage and death due to excess activation of postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) by glutamate, is considered to be a universal mechanism of most neurodegenerative conditions. The use of antagonists that predominantly block NMDAR in cases of excitotoxicity is a very promising treatment strategy for neurodegenerative disorders.

This review presents the known structure and function of NMDAR. Information on studies investigating the use of NMDAR antagonists in the treatment of neurodegenerative diseases is provided. Creation of new therapies to correct excitotoxicity in various neurodegenerative disorders, for example, spinocerebellar ataxias, requires further study of the subunit composition and the role of NMDAR in the cerebellum. Treatment methods that combine the use of extrasynaptic NMDAR antagonists or synaptic NMDAR agonists with drugs that affect the total amount of glutamate in the synaptic cleft are promising.

Keywords: neurodegeneration; cerebellum; spinocerebellar ataxias; NMDA receptors; NMDA-receptor antagonists; excitotoxicity; neurophysiology

Source of funding. This work was supported by grants No. 19-315-90044\19 PhD students of the Russian Foundation for Basic Research and No. 20-415-242905 r_mk_Krasnoyarsk of the Russian Foundation for Basic Research and the Government of the Krasnoyarsk Kray.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1. Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. E-mail: olsbelor@gmail.com. Belozor O.S.

For citation: Belozor O.S., Shuvaev A.N., Fritsler Ya.V., Shuvaev A.N. NMDA receptor antagonists as potential therapy in cerebellar degenerative disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 58–69. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.7>

Received 15.03.2021 / Approved after peer review 02.04.2021 / Accepted 25.02.2022

Введение

Нейродегенеративные заболевания — группа прогрессирующих форм патологии нервной системы с различными клиническими проявлениями, классификация и диагностика которых остаются сложными областями современной неврологии [1]. Изучение основ развития нейродегенеративных заболеваний особенно важно в связи с их высокой распространённостью, тяжёлым течением и, как правило, неуклонным прогрессированием [2]. Своевременная диагностика этих заболеваний на ранних этапах и применение новейших лекарственных средств способны повысить качество жизни пациентов и замедлить развитие патологического процесса [3].

В зависимости от уровня поражения нервной системы условно выделяют заболевания с преимущественным поражением коры головного мозга, базальных ганглиев, мозжечка, ствола или спинного мозга [2, 4].

На фоне остальных заболеваний нейродегенерации мозжечка остаются малоизученными. У мозжечковых нарушений может быть большое количество причин, включая врождённые пороки развития, наследственные атаксии и различные приобретённые состояния. Набор симптомов, как правило, включает атаксию и может варьировать в зависимости от причины. Нейродегенеративные или неврологические расстройства, связанные с патологией мозжечка, такие как спиноцеребеллярная атаксия (СЦА), атрофия мозжечка и эссенциальный тремор, часто сопровождаются когнитивной дисфункцией, деменцией и психоневрологическими симптомами [5].

Вопрос об этиологии нейродегенеративных заболеваний остаётся нерешённым. Большинство исследователей придерживаются глутаматергической теории нейродегенеративного процесса, предложенной в 1990-е гг. Согласно этой теории универсальным механизмом развития нейродегенеративных заболеваний является эксайтотоксичность — повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических NMDA-рецепторов (ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспартат; NMDAR) [6]. Активация NMDAR сопровождается избыточным поступлением ионов Ca^{2+} внутрь нейронов и последующим каскадом патологических биохимических реакций, которые в итоге запускают апоптоз нейронов и их фагоцитоз макрофагами [7–9]. На процесс нейродегенерации влияют и другие факторы: оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, дефицит нейротрофических факторов, воспалительные процессы [4, 10].

Сведения об экспрессии NMDAR в клетках Пуркинье (КП) мозжечка, о формирующих их типах субъединиц и динамике изменения их состава малочисленны и неоднородны. В связи с этим изучение субъединичного состава NMDAR нейронов мозжечка представляется важным для создания новых терапевтических стратегий коррекции эксайтотоксичности при различных нейродегенеративных заболеваниях мозжечка, например, при СЦА.

Клетки Пуркинье и их трёхкомпонентный синапс

Исторически мозжечок считался двигательной структурой. Он получает копию афферентной информации, передаваемой из спинного мозга в кору полушарий головного мозга (сигналы о текущем состоянии положения тела и конечностей в пространстве, мышечного тонуса), а также эфферентной информации — от двигательных центров коры полушарий к спинному мозгу (представление о требуемом конечном состоянии). Сопоставляя эту информацию, кора мозжечка может рассчитать ошибку, о которой сообщает в двигательные центры для непрерывной коррекции произвольных и автоматических движений. Мозжечок важен для моторного обучения — он играет важную роль в адаптации и настройке моторных программ, позволяющих совершать точные движения методом проб и ошибок при обучении [11, 12]. В последние десятилетия обнаружено, что мозжечок участвует и в процессах высшей нервной деятельности: накопления опыта, памяти, мышления [13].

Кора мозжечка состоит из трех слоев: поверхностного (молекулярный слой), среднего (слой КП) и внутреннего (зернистый слой, граничащий с белым веществом извилин мозжечка).

Молекулярный слой содержит два типа нейронов: мелкие звёздчатые нейроны, которые расположены в верхней части слоя, и корзинчатые нейроны в нижней трети слоя на уровне нижних ветвлений дендритов КП. Аксоны звёздчатых нейронов образуют тормозные ГАМКергические синапсы на дендритах КП, а аксоны корзинчатых нейронов — на телах КП [14].

Средний слой КП образован грушевидными телами очень крупных нейронов, лежащих строго в один ряд. От вершины каждой КП в молекулярный слой отходят 2–3 крупных дендрита, которые разветвляются на многочисленные ветви, образуя мощное дендритное дерево. Отходящие от основания тел аксоны КП уходят в белое вещество и идут к подкорковым ядрам мозжечка, образуя эфферентные нервные волокна — единственный выход из коры мозжечка.

Гранулярные клетки мозжечка составляют толстый зернистый слой коры мозжечка и являются одними из самых маленьких нейронов в мозге. Тонкие немиелинизированные аксоны гранулярных клеток поднимаются вертикально в молекулярный слой коры, где Т-образно делятся на две ветви, идущие параллельно поверхности извилин, образуя параллельные волокна [15, 16].

Эти параллельные волокна создают относительно более слабые возбуждающие глутаматергические синапсы к шипикам в дендритах КП, образуя синапс гранулярные клетки–параллельные волокна причём до 200 тыс. параллельных волокон могут образовать синапс с одной КП [17]. Лазящие волокна, исходящие из нижнего оливкового ядра, передают сильный возбуждающий импульс на дендриты КП. Каждая КП получает приблизительно 500 синапсов с лазящих волокон [18]. Каждое лазящее волокно образует синапсы с 1–10 КП. На ранних этапах развития КП иннервируются множеством лазящих волокон, но по мере созревания мозжечка эти входы постепенно устраняются, что приводит к единственному вводу волокон на КП.

В ранних фундаментальных работах, описывающих базовые пассивные и активные свойства КП, было показано отсутствие NMDAR на их мембране [19]. В последующих работах выявлено, что NMDAR присутствуют, но экспрессия их субъединиц в КП крайне мала [20, 21]. Поэтому, в силу морфологических особенностей КП, классический апоптотический каскад при перераздражении внесинаптических NMDAR на постсинаптической мембране нейрона [22] может быть не доминирующим.

Астроциты, в том числе клетки глии Бергмана, плотно охватывающие синапсы КП в молекулярном слое мозжечка, экспрессируют большое количество NMDAR [23, 24].

Субъединичный состав NMDAR в мозжечке

Структурно NMDAR представляет собой гетеротетрамер, взаимодействующий с несколькими внутриклеточными белками. Известны три субъединицы NMDAR: глицин-связывающие GluN1 (NR1) и GluN3 (NR3), глутамат-связывающая GluN2 (NR2), которые могут образовывать как дигетеромерные, так и тригетеромерные рецепторы [25]. GluN1 имеет 8 изоформ из-за альтернативного сплайсинга гена *GRIN1*, существуют 4 субъединицы с дифференциальной экспрессией *GluN2* (A–D) и 2 субъединицы *GluN3* (A и B), что обуславливает различную структуру рецепторов в разных областях нервной системы [26, 27].

В период эмбрионального и постнатального развития мозга отмечается изменение субъединичного состава NMDAR [28]. На всех этапах ген *GluN1* экспрессируется практически во всех нейронах, в частности, в КП эта субъединица экспрессируется уже в самом начале жизни у мышей и в течение всей взрослой жизни [20, 29, 30]. Присутствие субъединиц GluN1 в молекулярном комплексе принципиально важно, т.к. именно на них находится место связывания агониста, и они образуют трансмембранный домен, формирующий ионный канал [31].

Субъединицы GluN2 по-разному экспрессируются во время развития [32], и различные комбинации субъединиц GluN1/GluN2, экспрессируемые в неонатальных и взрослых КП, создают функциональные NMDAR с различными

и даже противоположными свойствами, т.к. они отвечают за сродство к агонисту, чувствительность к магнию и цинку, кинетику дезактивации, модуляцию полиаминами и проводимость канала [26, 33, 34].

Субъединицы GluN2 КП новорождённых относятся к подтипу GluN2D. Рецепторы GluN1-GluN2D обладают уникальными свойствами: низкая чувствительность к блоку Mg^{2+} и высокое сродство к глутамату, что приводит к медленной дезактивации в ответ на кратковременное применение глутамата [34, 35].

Между 2-й и 3-й постнатальными неделями снижается экспрессия субъединиц GluN2, а также происходит замена GluN2B на GluN2A [36]. GluN1-гомомеры не достигают внешних мембран, соответственно, токи NMDA, обнаруженные у молодых крыс или мышей, заметно снижаются с возрастом, и между 12-й и 21-й постнатальными неделями в большинстве исследований не было обнаружено функциональных NMDAR [19, 32, 37, 38]. На основании этих результатов взрослые КП с тех пор рассматривались как нейроны, лишённые NMDAR. Позднее было показано, что в возрасте более 8 нед зрелые КП эффективно экспрессируют функциональные NMDAR и участвуют в синаптической передаче лазящих волокон [21].

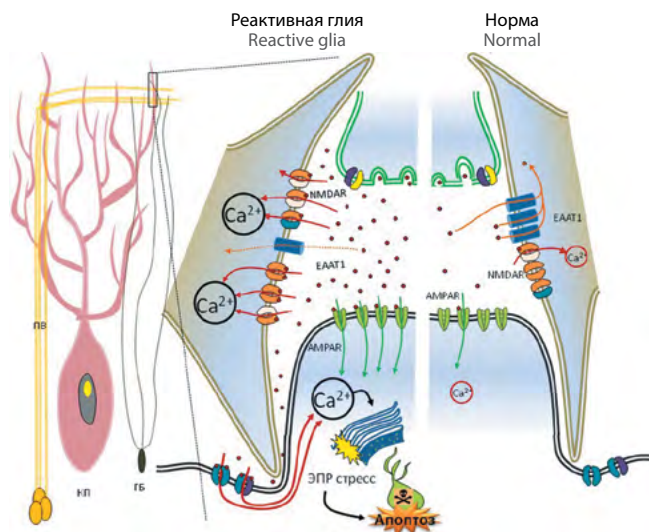
Имеются противоречивые данные об экспрессии субъединиц GluN2 во взрослых КП: в одних исследованиях мРНК GluN2A была обнаружена как у крыс, так и у людей [28, 39, 40], тогда как в других работах мРНК GluN2 в КП взрослых грызунов не выявлена [35, 41].

У взрослых животных GluN3A экспрессируется в коре мозжечка, в основном в гранулярных клетках, меньше в КП [42]. В мозге мРНК GluN3A уменьшается после 2-й постнатальной недели, а мРНК GluN3B остаётся на постоянном уровне по мере развития и у взрослых. Поскольку субъединицы GluN3 снижают кальциевую проницаемость NMDAR, их присутствие в зрелых КП может иметь важное значение в долгосрочной синаптической пластичности, нейропротекции от опосредованной глутаматом эксайтотоксичности или других механизмах [43, 44].

Расхождения в разных исследованиях могут объясняться различиями между экспериментальными процедурами или различными временными пределами зрелости, указанными разными авторами. Таким образом, вопрос экспрессии функциональных NMDAR в зрелых КП требует дальнейших исследований.

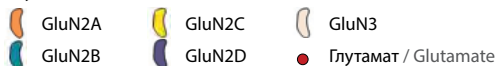
В нейронах NMDAR были обнаружены и в пре-, и в постсинаптических участках [45, 46]. По результатам иммуногистохимии мозжечка мышей и крыс выявлено наличие GluN1 и GluN2B в телах и дендритных ветвлениях КП, умеренное содержание GluN2A в КП и глии Бергмана в мозжечке мыши [47], но GluN2A в мозжечке взрослых крыс отсутствовала [20, 48]. Отмечено малое содержание в КП GluN2C/D. Гранулярные клетки совместно экспрессируют GluN2A и GluN2C и/или GluN2D с GluN1, но не GluN2B [20]. Эти исследования показывают, что субъединицы NMDAR демонстрируют частично совпадающие паттерны экспрессии в мозжечке взрослого млекопитающего.

NMDAR астроцитов гораздо менее чувствительны к Mg^{2+} -блоку и более возбудимы, чем нейрональные, что может



ПВ — параллельные волокна / parallel fibres
КП — клетка Пуркинье / Purkinje cell
ГБ — глия Бергмана / Bergmann glia
ЭПР стресс — стресс эндоплазматического ретикулума / endoplasmic reticulum stress

Субъединицы NMDAR / NMDAR subunits



Изменения в трёхкомпонентном синапсе КП при нейродегенерации и возможные молекулы-мишени для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка.

Функционирующие NMDAR содержат субъединицу GluN1, поэтому она не указана на рисунке.

Changes in the tricomponent Purkinje cell synapse in neurodegeneration and possible molecular targets for the treatment of cerebellar degeneration.

Functioning NMDAR contain the GluN1 subunit, which is why it is not indicated on the image.

указывать на преобладающую экспрессию GluN3 субъединицы рецептора [49, 50]. GluN3 не может заменить GluN1 для формирования функциональных каналов, несмотря на высокую аффинность связывания глицина [51], т.к. глутамат/глицин-активируемые токи не индуцируются, когда GluN3 спарена только с субъединицей GluN2 без GluN1 [52, 53]. Субъединицы GluN3 при совместной экспрессии с GluN1 и GluN2 снижают чувствительность к Mg^{2+} -токам и проницаемость Ca^{2+} [43, 53] и сильно уменьшают токи NMDAR [52, 54]. Субъединицы GluN3 могут также контролировать мембранный перенос NMDAR [55].

Активация экstrasинаптических NMDAR зависит от местоположения и активности нейрональных и глиальных переносчиков нейромедиатора и требует обширной диффузии глутамата из сайтов синаптического высвобождения. Это лучше всего иллюстрируют звездчатые нейроны мозжечка и ганглиозные клетки сетчатки, в которых NMDAR расположены вне синапса [56–58].

За последние несколько лет ряд исследований показали наличие большого количества NMDAR, содержащих GluN2A, в синаптических сайтах, а NMDAR с GluN2B и GluN2D — в экstrasинаптических сайтах [59–61] (рисунок). В норме избыточное количество глутамата захватывается астроци-

тами через транспортёры EAAT1, и чрезмерной активации NMDAR не возникает. При избыточном выделении глутамата или нарушении его обратного захвата реактивными астроцитами количество глутамата в синаптической щели увеличивается, что приводит к чрезмерной стимуляции NMDAR и рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). Глутамат вытекает из синаптической щели и активирует экstrasинаптические NMDAR. В результате избыточной активации повышается концентрация ионов Ca^{2+} , что через каскад реакций приводит к апоптозу нейронов. Регулируя работу как NMDAR, так и транспортёров глутамата или изменяя высвобождение Ca^{2+} , можно уменьшить эксайтотоксичность при нейродегенеративных заболеваниях.

Функции NMDAR в норме и при патологии

NMDAR одновременно восприимчив и к эндогенным лигандам — агонистам и антагонистам, и к изменению мембранного потенциала. В неактивированной форме канал рецептора закрыт ионом Mg^{2+} . Канал активируется, когда глутамат и коагонист (глицин или D-серин) связываются с ним, и при одновременной деполяризации постсинаптической мембраны (высвобождённый глутамат вызывает приток Na^+ через AMPA-рецепторы) удаляется ион Mg^{2+} [62, 63]. Активация NMDAR вызывает открытие ионного канала, селективного к катионам, что приводит к притоку в клетку Na^+ и Ca^{2+} , а K^+ покидает клетку. Ca^{2+} инициирует каскады трансдукции сигнала [64].

Синаптическая пластичность позволяет усилить или ослабить специфические связи между нейронами и является основой обучения и памяти. Выявлена зависимость от расположения и субъединичного состава NMDAR различных форм долгосрочного потенцирования и долгосрочной депрессии [65–70]. Экstrasинаптические NMDAR могут препятствовать образованию долгосрочного потенцирования [67, 71] и индуцировать долгосрочную депрессию [72], в отличие от синаптических NMDAR. Присутствие субъединиц GluN2A стимулирует долгосрочное потенцирование, а субъединица GluN2B связана с индукцией долгосрочной депрессии [73, 74]. Таким образом, NMDAR играет ключевую роль в синаптической пластичности и процессах обучения и памяти [70, 75–77].

Существует парадокс, что NMDAR могут способствовать и гибели нейронов, и их выживанию: NMDAR опосредуют аспекты нормального развития нейронов [78, 79], но при чрезмерной активации NMDAR могут вызывать гибель клеток при различных острых и хронических неврологических заболеваниях, таких как инсульт, болезнь Гентингтона и т.п. [80–84].

Различия в передаче сигналов NMDAR связывают с расположением рецепторов или с различиями в субъединичном составе NMDAR [64, 85–87]. До сих пор не выявлено чёткое пространственное разграничение, однако недавние исследования показали, что некоторые пути, предшествующие смерти, преимущественно активируются внесинаптическими NMDAR [71, 88]. В результате различий в передаче сигналов экstrasинаптическая активность NMDAR индуцирует другую программу экспрессии генов по сравнению с синаптическими NMDAR [89, 90]. Дисбаланс между синаптической и экstrasинаптической активностью NMDAR способствует дисфункции нейронов

и может быть общим звеном в этиологии нейродегенеративных заболеваний.

Функциональная дихотомия между этими синаптическими и экстраинаптическими пулами NMDAR также контролируется системами обратного захвата глутамата [91]. Благодаря избыточному синаптическому высвобождению и нарушению механизмов обратного захвата накапливается внеклеточный глутамат [64, 80, 92–94]. Избыточное количество глутамата вытекает из синаптической щели и активирует не только синаптические, но и внесинаптические NMDAR [95]. Значительная часть экстраинаптических NMDAR нейронов *in vivo* расположена рядом с глией [85], что повышает вероятность того, что высвобождение астроцитарного глутамата может привести к активации этих рецепторов [86].

NMDAR-блокаторы для лечения нейродегенеративных заболеваний

Патогенез большого числа расстройств ЦНС объясняется, по крайней мере частично, внесинаптической активностью NMDAR — например, болезнь Альцгеймера [95–97] и болезнь Гентингтона [98–100], а также ишемия, гипоксия, черепно-мозговая травма и эпилепсия, тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой (синдром FXTAS) [101]. Многие из этих нарушений также имеют общие пути передачи сигналов от внесинаптических NMDAR и могут быть экстраполированы на нейродегенеративный процесс мозжечка.

Одной из многообещающих стратегий, влияющих на данный патологический процесс, является использование антагонистов, которые преимущественно блокируют NMDAR в эксайтотоксических сценариях, и терапевтических средств, которые активируются только в патологическом состоянии [102]. Наиболее хорошо исследован мемантин с фармакологическими свойствами, которые подходят для блокады хронической активности NMDAR в патологических ситуациях без нарушения нормальной синаптической функции [88, 103].

Мемантин — это блокатор открытых каналов, его неконкурентный характер приводит к эффективной блокаде хронической экстраинаптической активности NMDAR, которая вызывается повышенным уровнем глутамата. Мемантин предпочтительно взаимодействует с GluN2C- и GluN2D-содержащими NMDAR при физиологических уровнях Mg^{2+} [100, 104]. Мемантин при использовании в низких дозах не накапливается в канале из-за его быстрых скоростных свойств и зависимых от напряжения связывающих свойств и, соответственно, не оказывает существенного влияния на нормальную синаптическую активность NMDAR. Таким образом, низкие дозы мемантина не будут существенно влиять на активацию синаптических NMDAR, в то же время позволяя блокировать хроническую внесинаптическую активацию NMDAR повышенными уровнями глутамата [88, 103]. Эта специфичность действия мемантина была продемонстрирована электрофизиологически [105], а также путём изучения нижестоящих сигналов про-смерти и про-выживания [99, 106, 107]. Использование мемантина *in vivo* для антагонизма нейродегенеративных путей было продемонстрировано в контексте болезни Гентингтона [99, 100] и болезни Альцгеймера [49, 108]. Мемантин уменьшает нейродегенерацию от вируса Зика [109], используется в

лечении других нейродегенеративных заболеваний: лобно-височной деменции, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и др.

Рилузол — неселективный антагонист глутаматергических рецепторов непрямого действия, спектр его фармакологического действия распространяется на ионотропные (в том числе NMDAR) и метаботропные глутаматергические рецепторы. Рилузол обладает нейропротекторными, противосудорожными и седативными свойствами, одобрен для лечения бокового амиотрофического склероза. Рилузол подавляет высвобождение глутамата [110, 111], защищая от эксайтотоксичности, ингибирует протеинкиназу C, которая регулирует пресинаптические NMDAR [112, 113]. На мышинной модели БА продемонстрировано, что рилузол снижает эксайтотоксичность через изменение экспрессии генов субъединиц NMDAR [114], но он не показал положительного эффекта при болезни Гентингтона [115]. Рилузол был оценен как средство лечения большого депрессивного расстройства из-за его двойного фармакологического воздействия на глутаматергическую систему. В частности, рилузол увеличивает обратный захват глутамата астроцитами, а также ингибирует конечное пресинаптическое высвобождение глутамата. Таким образом, он может снижать активацию NMDAR и за счёт снижения синаптических концентраций глутамата, доступных для связывания с постсинаптическими NMDAR, проявляя фармакологическое действие, аналогичное эффектам антагонистов NMDAR. Системное введение рилузола улучшает память, вероятно, за счёт анксиолитического действия [116].

Амантадин подавляет рецепторы NMDA, ускоряя закрытие канала [117]. Амантадин подавляет L-DOPA-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона [118], связан с увеличением продолжительности жизни таких пациентов, что может свидетельствовать о его нейропротекторном действии [119]. Однако результаты клинических исследований противоречивы [120]. Исследователи пришли к выводу, что антидискинетический эффект амантадина частично зависит от антагонизма NMDA [121]. Амантадин показывал положительный эффект при болезни Гентингтона [122, 123].

Атомoksetин действует как антагонист NMDAR в клинически значимых дозах. В исследовании нейродегенерации при ишемии выявлено, что предварительная обработка атомoksetином значительно ослабляет вызванное ишемией увеличение иммунореактивности NMDAR1 и NMDAR2A и защищает пирамидные нейроны CA1 от ишемии. Кроме того, в группе, получавшей атомoksetин после ишемии, иммунореактивность Vcl-2 и Вах значительно не изменялась. Атомoksetин широко используется для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности, как ингибитор обратного захвата норадреналина [124, 125]. При лечении пациентов с болезнью Паркинсона положительных эффектов атомoksetина не выявлено [120].

Кетамин является неконкурентным и неселективным антагонистом субъединиц GluN2 NMDAR, который связывается с сайтом связывания фенциклидина внутри ионного канала рецептора NMDA, блокируя канал, как ион Mg^{2+} блокирует рецепторы NMDA, и неселективен в отношении субъединиц GluN2A-D канала рецептора NMDA [126, 127]. Кетамин уже много лет используется в клинической практике, но не по неврологическим показаниям. В ряде

клинических испытаний изучаются низкие дозы кетамина при различных болевых состояниях, включая невропатическую боль у онкологических больных, хроническую невропатическую боль, развивающуюся после хирургических процедур, и сложный регионарный болевой синдром [128]. Исследовались также возможности применения кетамина как антидепрессанта [127, 129, 130].

Траспродил (CP-101,606) — мощный селективный антагонист субъединиц GluN2B NMDAR [131], исследовался в качестве нейропротектора при травмах головы и инсульте [97, 132], но позже был оценён как дополнительное лечение для пациентов с резистентной формой биполярного депрессивного расстройства [133]. Считалось, что избирательность траспродила в отношении субъединиц GluN2B рецепторного комплекса NMDA снижает психотомиметические эффекты, но в клинических испытаниях наблюдались диссоциативные побочные эффекты [134].

Декстрометорфан, неконкурентный антагонист NMDAR, является широко используемым средством от кашля. Его метаболит декстрорфан противодействует NMDAR, связываясь с участком внутри поры канала [135]. Действие декстрометорфана также исследовалось при боковом амиотрофическом склерозе, но положительных эффектов не было выявлено [136]. У пациентов с синдромом Ретта был виден положительный эффект на ЭЭГ [137]. Декстрометорфан нормализовал когнитивные функции у крыс, получавших метотрексат [138].

Нерамексан разрабатывается как потенциальное нейропротекторное средство против различных заболеваний ЦНС. Испытания при болезни Альцгеймера дают противоречивые результаты, исследования продолжаются [139].

Ксенон, конкурентный ингибитор глицинового сайта NMDAR, обладает нейропротекторным действием против гипоксии—ишемии при применении сразу после травмы или через 3 ч после неё. Это делает возможным клиническое использование ксенона в качестве анестетика и нейропротектора [140, 141].

Элипродил — GluN2B-селективный антагонист NMDAR, уменьшает размеры зоны инфаркта мозга при экспериментальном ишемическом инсульте, но клинические испытания не подтвердили его эффективности при остром инсульте, в связи с чем испытания были прекращены [142, 143]. Элипродил оказывает нейропротективное действие на сетчатку, подвергшуюся либо эксайтотоксической, либо ишемической нагрузке, и может быть полезен для лечения различных заболеваний сетчатки и головки зрительного нерва [144].

Рисленемдаз (МК-0657, CERC-301) — селективный антагонист NMDAR к субъединице GluN2B, который был протестирован на устойчивых к лечению пациентах с биполярным депрессивным расстройством. Не выявлено значительного антидепрессивного эффекта по сравнению с плацебо, хотя наблюдалось улучшение депрессивных симптомов. В отличие от траспродила, у рисленемдаза не наблюдалось серьёзных или диссоциативных побочных эффектов [129, 145, 146].

Габапентин может оказывать защитное действие против вызванного глутаматом повреждения нейронов, по крайней мере частично, путём ингибирования ионного тока,

активируемого NMDAR [147]. Он действует на $\alpha 2\delta$ -1-белок (известный как субъединица канала Ca^{2+} , активируемого напряжением, является сайтом связывания габапентиноидов), взаимодействующий с NMDAR, который увеличивает синаптическую доставку NMDAR при невропатической боли. Габапентиноиды уменьшают невропатическую боль, подавляя прямую транспортировку комплексов $\alpha 2\delta$ -1-NMDAR [148].

Рапастинель (GLYX-13, BV-102) — селективный, слабый частичный агонист/антагонист аллостерического участка связывания глицина субъединицы GluN1 NMDAR. Препарат является быстродействующим и долговременным антидепрессантом, мощным усилителем когнитивных функций, благодаря своей способности как ингибировать, так и усиливать опосредованную NMDAR передачу сигнала. Обычно частичные агонисты вызывают агонистические эффекты при низких дозах или в отсутствие полного агониста сайта рецептора (глицина), но порождают антагонистические эффекты при высоких дозах или в присутствии полного агониста сайта рецептора (глицина) [146]. Рапастинель разрабатывался как новый антидепрессант, в качестве дополнительной терапии для лечения резистентного к лечению большого депрессивного расстройства [149–151], но в III фазе клинических испытаний не показал разницы с плацебо.

Несмотря на данные исследований на животных с патологиями головного мозга с вовлечением NMDAR в патологический процесс [152], клинические испытания некоторых антагонистов NMDAR потерпели неудачу из-за плохой переносимости и низкой эффективности [82, 134, 153, 154]. Поскольку побочные эффекты связаны с блокадой синаптической активности NMDAR, для многих антагонистов максимальная переносимая доза может не быть терапевтически эффективной.

Блок NMDAR также может влиять на нормальную синаптическую пластичность и нарушать формирование памяти обучения [155–157]. NMDA-антагонисты негативно влияют на выработку новых поведенческих навыков [158]. Устранение активности рецептора NMDA *in vivo* вызывает широко распространённый апоптоз и усиливает травмирующее повреждение в развивающихся нейронах [159, 160]. В ЦНС взрослого человека блокада NMDAR усугубляет потерю нейронов при применении после черепно-мозговой травмы и во время продолжающейся нейродегенерации [161]. Таким образом, нужны дальнейшие исследования селективных блокаторов внесинаптических NMDAR, т.к. блокада нормальной синаптической активности NMDAR приводит к многочисленным неприемлемым побочным эффектам.

Опыт применения блокаторов NMDAR в лечении патологии большого мозга подсказывает возможное использование этих веществ в терапии при патологии мозжечка. Однако уникальное строение, функции и малая изученность дегенеративных состояний этой области мозга не позволяют напрямую экстраполировать вышеуказанные результаты без дополнительных исследований.

Применение антагонистов в лечении патологических состояний мозжечка

Данных о влиянии NMDAR-блокаторов на мозжечок мало. А. Iizuka и соавт. в исследованиях роли экстрасинаптических NMDAR в гибели нервных клеток использовали

Сравнение блокаторов NMDAR

NMDAR antagonists comparison

Вещество Substance	Эффективность при нейродегенерации Efficacy in neurodegeneration	Использование в клинике Use in clinics	Исследования на мозжечке Research on the cerebellum	Побочные эффекты Side effects	Селективность Selectivity	Ссылки References
Мемантин Memantine	+	+	+	++	GluN2C, GluN2D	49, 99, 100, 104, 108
Рилузол Riluzole	+	+	+	+	–	110, 111, 113, 114
Амантадин Amantadine	+	+	–	+	–	117, 118, 121
Атомоксетин Atomoxetine	+	+	–	+	–	124, 125
Кетамин Ketamine	+	+	–	+++	GluN2	95, 126, 127
Траксепродил Traxoprodil	+	–	–	++	GluN2B	131, 133, 134
Декстрометорфан Dextromethorphan	+/-	+	–	–	–	135, 137
Нерамексан Neramexane	+/-	–	–	+	–	139
Ксенон Xenon	+/-	–	–	–	GluN1	140, 141
Элипродил Eliprodil	–	–	–	–	GluN2B	142, 144
Рисленемдаз Rislenemdaz	–	–	–	+	GluN2B	129, 145, 146
Габапентин Gabapentin	–	+	–	++	$\alpha 2\delta$ -1-NMDAR	147, 148
Рапастинель Rapastinel	–	–	–	+	GluN1	146, 150, 151

мемантин, который вводили перорально мышам SCA1 KI с возраста 4 нед пожизненно [162]. Лечение значительно уменьшало потерю массы тела и увеличивало продолжительность жизни мышей. Кроме того, мемантин значительно подавлял потерю КП в мозжечке и моторных нейронах в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва, которые являются критическими для моторной и парасимпатической функций.

В исследованиях пациентов с синдромом FXTAS мемантин хорошо переносился, но не продемонстрировал эффективности по сравнению с плацебо в облегчении тремора, проблем с балансом или исполнительных функций [163]. Другие исследования продемонстрировали значительное улучшение показателей внимания/рабочей памяти, которые, как считается, составляют основной когнитивный дефицит при синдроме FXTAS, после лечения мемантином в течение года [164–166].

В исследованиях эффективности мемантина для лечения рецессивной СЦА с саккадическими интрузиями отмечено снижение глазодвигательных нарушений [167–169].

Исследование эффектов *рилузола* в моделях СЦА не показало улучшения моторного поведения, но длительное лечение повлияло на протеинопатию атаксина-3 за счёт сниже-

ния растворимого атаксина-3 и накопления атаксина-3 в телах корковых клеток [170–172]. Проведены клинические исследования рилузола у пациентов с атаксией Фрейдриха и СЦА, в ходе которых был выявлен положительный эффект рилузола без серьёзных побочных эффектов [173, 174].

Таким образом, в литературе описана лишь малая часть блокаторов NMDAR, которые применялись в экспериментальном лечении нейродегенеративных состояний мозжечка. Применение других препаратов (таблица) позволит избежать некоторых нежелательных эффектов, связанных с длительным применением мемантина или рилузола, таких как диспептические явления, нарушение запоминания и др.

Важным аспектом в лечении нейродегенеративных заболеваний мозжечка является комплексный подход — модуляция нескольких патологических механизмов, таких как блокада NMDAR, усиление обратного захвата нейромедиатора, улучшение энергетического обмена посредством восстановления функции митохондрий и др.

Исправить дисбаланс синаптической и экстрасинаптической активности NMDAR и замедлить нейродегенерацию, возможно, получится при модулировании активности синаптических NMDA [175].

В предотвращении эксайтотоксичности важную роль играет захват избытка глутамата глии Бергмана. Расположенные на отростках астроцитов мозжечка EAAT1 при высоких концентрациях глутамата захватывают излишки медиатора на ранней стадии синаптической передачи. EAAT4, расположенные на шипиках дендритов КП, работают при низких концентрациях глутамата в экstrasинаптических областях и защищают от вытекания глутамата в соседние синапсы [176]. Рилузол активирует обратный захват EAAT и ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата, что способствует снижению активации внесинаптических NMDAR.

Кроме восстановления нормальной активности NMDAR, стабилизация передачи сигналов Ca^{2+} может иметь терапевтическое значение для лечения СЦА. Для проверки клинической значимости этого подхода необходима контролируемая клиническая оценка блокаторов и стабилизаторов Ca^{2+} у пациентов с СЦА, например, ингибирование высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума дантроленом, блокирование притока Ca^{2+} , опосредованное потенциалзависимыми Ca^{2+} -каналами дигидропиридинами, стабилизация функции митохондрий CoQ₁₀ и креатином [177, 178].

Заключение

Дальнейшее исследование активности NMDAR в КП мозжечка необходимо для понимания роли NMDAR в патогенезе нейродегенеративных заболеваний мозжечка

Список источников / References

- Przedborski S., Vila M., Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: What is it and where are we? *J. Clin. Invest.* 2003. 111(1): 3–10. DOI: 10.1172/JCI17522
- Пономарёв В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее. *Медицинские новости.* 2007; (5): 23–28. Ponomarev V.V. Neurodegenerative diseases: present and future. *Meditsinskiye novosti.* 2007; (5): 23–28. (In Russ.)
- Сычѣва М.А., Сергеева И.Г., Тулупов А.А. Органические поражения головного мозга. Новосибирск; 2015. 32 с. Sycheva M.A., Sergeeva I.G., Tulupov A.A. Organic lesions of the brain. Novosibirsk; 2015. 32 p. (In Russ.)
- Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. Руководство для врачей. СПб.; 2013. 200 с. Ponomarev V.V. Neurodegenerative diseases. Guide for doctors. St. Petersburg; 2013. 200 p. (In Russ.)
- Liang K.J., Carlson E.S. Resistance, vulnerability and resilience: A review of the cognitive cerebellum in aging and neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2020: 106981. DOI: 10.1172/JCI17522
- Beal M.F. Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases. *FASEB J.* 1992; 6(15): 3338–3344.
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев П.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт). *Неврологический журнал.* 2006; (11): 47–54. Illarioshkin S.N., Klushnikov S.A., Brylyev L.V. et al. Preventive neuroprotection in neurodegenerative diseases: glutamate receptor antagonists administration (review of literature and own experience). *Neurologicheskiy zhurnal.* 2006; (11): 47–54. (In Russ.)
- Lewerenz J., Maher P. Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence? *Front. Neurosci.* 2015; 9: 469. DOI: 10.3389/fnins.2015.00469
- Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2003; 4(4–5): 325–337. DOI: 10.1016/s0143-4160(03)00141-6
- Chitnis T., Weiner H.L. CNS inflammation and neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(10): 3577–3587. DOI: 10.1172/JCI90609

и разработки способов их лечения. В связи с этим изучение субъединичного состава NMDAR нейронов мозжечка, динамики его изменения и того, как различные субъединицы NMDAR влияют на его работу, представляется важным для создания эффективных терапевтических стратегий коррекции эксайтотоксичности, вызванной глутаматом.

Недавние исследования, которые связывают NMDAR с конкретными заболеваниями, ускорение идентификации новых селективных модуляторов усилили давний интерес к NMDAR в качестве терапевтических мишеней. Антагонисты NMDAR подходят для блокады хронической активации глутаматом NMDAR в патологических ситуациях, однако могут влиять и на нормальную синаптическую пластичность NMDAR. Таким образом, нужны дальнейшие исследования селективных блокаторов внесинаптических NMDAR, не влияющих на функционирование синаптических NMDAR. Наиболее перспективным является комплексный подход к лечению нейродегенерации, влияющий на все три компонента синапса: исправление дисбаланса экstrasинаптических и синаптических NMDAR и одновременное подавление избыточной активности NMDAR через уменьшение выработки и выделения глутамата пресинапсом или увеличения его обратного захвата астроцитами и КП из синаптической щели. Для этого необходимы дальнейшие исследования и выбор более эффективных сочетаний, например, использование мемантина и рилузола для блокирования экstrasинаптических NMDAR и усиления обратного захвата глутамата астроцитами, и кофеина для модулирования синаптических NMDAR.

- Kawato M., Gomi H. A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biol. Cybern.* 1992; 68(2): 95–103. DOI: 10.1007/BF00201431
- Khilkevich A., Canton-Josh J., DeLord E., Mauk M.D. A cerebellar adaptation to uncertain inputs. *Sci. Adv.* 2018; 4(5): eaap9660. DOI: 10.1126/sciadv.aap9660
- Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.; 2005. 319 с. Kalinichenko S.G., Motavkin P.A. Cerebellar cortex. Moscow; 2005. 319 p.
- Shepherd G.M. The Synaptic Organization of the Brain. Oxford; 2004. 736 с.
- Huang C.M., Wang L., Huang R.H. Cerebellar granule cell: ascending axon and parallel fiber. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23(7): 1731–1737. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04690.x
- Manto M., De Zeeuw C. Diversity and complexity of roles of granule cells in the cerebellar cortex. *Cerebellum.* 2012; 11(1): 1–4. DOI: 10.1007/s12311-012-0365-7
- Tyrrell T., Willshaw D. Cerebellar cortex: its simulation and the relevance of Marr's theory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1992; 336(1277): 239–257. DOI: 10.1098/rstb.1992.0059
- Wädiche J.I., Jahr C.E. Multivesicular release at climbing fiber-Purkinje cell synapses. *Neuron.* 2001; 32(2): 301–313. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00488-3
- Llano I., Marty A., Armstrong C.M., Konnerth A. Synaptic- and agonist-induced excitatory currents of Purkinje cells in rat cerebellar slices. *J. Physiol.* 1991; 434: 183–213. DOI: 10.1113/jphysiol.1991.sp018465
- Thompson C.L., Drewery D.L., Atkins H.D. et al. Immunohistochemical localization of N-methyl-D-aspartate receptor NR1, NR2A, NR2B and NR2C/D subunits in the adult mammalian cerebellum. *Neurosci. Lett.* 2000; 283(2): 85–88. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)00930-7
- Piochon C., Levenes C., Ohtsuki G., Hansel C. Purkinje cell NMDA receptors assume a key role in synaptic gain control in the mature cerebellum. *J. Neurosci.* 2010; 30(45): 15330–15335. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4344-10.2010
- Bading H. Therapeutic targeting of the pathological triad of extrasynaptic NMDA receptor signaling in neurodegenerations. *J. Exp. Med.* 2017; 214(3): 569–578. DOI: 10.1084/jem.20161673

23. Lalo U., Pankratov Y., Kirchhoff F. et al. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes. *J. Neurosci.* 2006; 26(10): 2673–2683.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4689-05.2006
24. López T., López-Colomé A.M., Ortega A. NMDA receptors in cultured radial glia. *FEBS Lett.* 1997; 405(2): 245–248.
DOI: 10.1016/S0014-5793(97)00195-6
25. Stroebel D., Casado M., Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. *Curr. Opin. Physiol.* 2018; 2: 1–12.
DOI: 10.1016/j.cophys.2017.12.004
26. Frank R.A., Grant S.G. Supramolecular organization of NMDA receptors and the postsynaptic density. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017; 45: 139–147.
DOI: 10.1016/j.conb.2017.05.019
27. Stroebel D., Paoletti P. Architecture and function of NMDA receptors: an evolutionary perspective. *J. Physiol.* 2020; 599(10): 2615–2638.
DOI: 10.1113/JP279028
28. Sibarov D.A., Stepanenko Y.D., Silantiev I.V. et al. Developmental changes of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor expression in rat cerebellar neurons in vitro. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 64(2): 300–311.
DOI: 10.1007/s12031-017-1021-y
29. Garyfallou V.T., Kohama S.G., Urbanski H.F. Distribution of NMDA and AMPA receptors in the cerebellar cortex of rhesus macaques. *Brain Res.* 1996; 716(1–2): 22–28.
DOI: 10.1016/0006-8993(95)01545-0
30. Hafidi A., Hillman D.E. Distribution of glutamate receptors GluR 2/3 and NR1 in the developing rat cerebellum. *Neuroscience.* 1997; 81(2): 427–436.
DOI: 10.1016/S0306-4522(97)00140-1
31. Meguro H., Mori H., Araki K. et al. Functional characterization of a heteromeric NMDA receptor channel expressed from cloned cDNAs. *Nature.* 1992; 357(6373): 70–74.
DOI: 10.1038/357070a0
32. Llansola M., Sanchez-Perez A., Cauli O., Felipo V. Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. I. Properties of the NMDA receptor that modulate its function. *Cerebellum.* 2005; 4(3): 154–161.
DOI: 10.1080/14734220510007996
33. Zhu S., Stein R.A., Yoshioka C. et al. Mechanism of NMDA receptor inhibition and activation. *Cell.* 2016; 165(3): 704–714.
DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.028
34. Vieira M., Yong X.L.H., Roche K.W., Anggono V. Regulation of NMDA glutamate receptor functions by the GluN2 subunits. *J. Neurochem.* 2020; 154(2): 121–143.
DOI: 10.1111/jnc.14970
35. Monyer H., Burnashev N., Laurie D.J. et al. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron.* 1994; 12(3): 529–540.
DOI: 10.1016/0896-6273(94)90210-0
36. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E. et al. NMDA receptors in the central nervous system. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1677: 1–80.
DOI: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1
37. Krupa M., Crepel F. Transient sensitivity of rat cerebellar Purkinje cells to N-methyl-D-aspartate during development. A voltage clamp study in vitro slices. *Eur. J. Neurosci.* 1990; 2(4): 312–316.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.1990.tb00423.x
38. Farrant M., Cull-Candy S.G. Excitatory amino acid receptor-channels in Purkinje cells in thin cerebellar slices. *Proc. Biol. Sci.* 1991; 244(1311): 179–184.
DOI: 10.1098/rspb.1991.0067
39. Akazawa C., Shigemoto R., Bessho Y. et al. Differential expression of five N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the cerebellum of developing and adult rats. *J. Comp. Neurol.* 1994; 347(1): 150–160.
DOI: 10.1002/cne.903470112
40. Rigby M., Le Bourdellès B., Heavens R.P. et al. The messenger RNAs for the N-methyl-D-aspartate receptor subunits show region-specific expression of different subunit composition in the human brain. *Neuroscience.* 1996; 73(2): 429–447.
DOI: 10.1016/0306-4522(96)00089-9
41. Watanabe M., Mishina M., Inoue Y. Distinct spatiotemporal expressions of five NMDA receptor channel subunit mRNAs in the cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 1994; 343(4): 513–519.
DOI: 10.1002/cne.903430402
42. Wong H.K., Liu X.B., Matos M.F. et al. Temporal and regional expression of NMDA receptor subunit NR3A in the mammalian brain. *J. Comp. Neurol.* 2002; 450(4): 303–317.
DOI: 10.1002/cne.10314
43. Matsuda K., Fletcher M., Kamiya Y., Yuzaki M. Specific assembly with the NMDA receptor 3B subunit controls surface expression and calcium permeability of NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10064–10073.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-31-10064.2003
44. Pérez-Otaño I., Larsen R.S., Wesseling J.F. Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17(10): 623–635.
DOI: 10.1038/nrn.2016.92
45. Bouvier G., Bidoret C., Casado M., Paoletti P. Presynaptic NMDA receptors: roles and rules. *Neuroscience.* 2015; 311: 322–340.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.033
46. Tzingounis A.V., Nicoll R.A. Presynaptic NMDA receptors get into the act. *Nat. Neurosci.* 2004; 7(5): 419–420.
DOI: 10.1038/nn0504-419
47. Yamada K., Fukaya M., Shimizu H. et al. NMDA receptor subunits GluRε1, GluRε3 and GluRε2 are enriched at the mossy fibre-granule cell synapse in the adult mouse cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13(11): 2025–2036.
DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01580.x
48. Renzi M., Farrant M., Cull-Candy S.G. Climbing-fibre activation of NMDA receptors in Purkinje cells of adult mice. *J. Physiol.* 2007; 585(Pt 1): 91–101.
DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141531
49. Lipton S.A. NMDA receptors, glial cells, and clinical medicine. *Neuron.* 2006; 50(1): 9–11.
DOI: 10.1016/j.neuron.2006.03.026
50. Verkhatsky A., Kirchhoff F. NMDA receptors in glia. *Neuroscientist.* 2007; 13(1): 28–37.
DOI: 10.1177/1073858406294270
51. Yao Y., Mayer M.L. Characterization of a soluble ligand binding domain of the NMDA receptor regulatory subunit NR3A. *J. Neurosci.* 2006; 26(17): 4559–4566.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0560-06.2006
52. Chatterton J.E., Awobuluyi M., Premkumar L.S. et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature.* 2002; 415(6873): 793–798.
DOI: 10.1038/nature715
53. Smothers C.T., Woodward J.J. Pharmacological characterization of glycine-activated currents in HEK 293 cells expressing N-methyl-D-aspartate NR1 and NR3 subunits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 322(2): 739–748.
DOI: 10.1124/jpet.107.123836
54. Nishi M., Hinds H., Lu H.P. et al. Motoneuron-specific expression of NR3B, a novel NMDA-type glutamate receptor subunit that works in a dominant-negative manner. *J. Neurosci.* 2001; 21(23): RC185.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-23-j0003.2001
55. Skrenkova K., Hemelíková K., Kolcheva M. et al. Structural features in the glycine-binding sites of the GluN1 and GluN3A subunits regulate the surface delivery of NMDA receptors. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 12303.
DOI: 10.1038/s41598-019-48845-3
56. Carter A.G., Regehr W.G. Prolonged synaptic currents and glutamate spill-over at the parallel fiber to stellate cell synapse. *J. Neurosci.* 2000; 20: 4423–4434.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04423.2000
57. Chen S., Diamond J.S. Synaptically released glutamate activates extrasynaptic NMDA receptors on cells in the ganglion cell layer of rat retina. *J. Neurosci.* 2002; 22: 2165–2173.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-06-02165.2002
58. Clark B.A., Cull-Candy S.G. Activity-dependent recruitment of extrasynaptic NMDA receptor activation at an AMPA receptor-only synapse. *J. Neurosci.* 2002; 22(11): 4428–4436.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04428.2002
59. Franchini L., Carrano N., Di Luca M., Gardoni F. Synaptic GluN2A-containing NMDA receptors: from physiology to pathological synaptic plasticity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1538.
DOI: 10.3390/ijms21041538
60. Steigerwald F., Schulz T.W., Schenker L.T. et al. C-Terminal truncation of NR2A subunits impairs synaptic but not extrasynaptic localization of NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2000; 20(12): 4573–4581.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04573.2000
61. Hayashi Y., Majewska A.K. Dendritic spine geometry: functional implication and regulation. *Neuron.* 2005; 46(4): 529–532.
DOI: 10.1016/j.neuron.2005.05.006
62. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature.* 1984; 307(5950): 462–465.
DOI: 10.1038/307462a0
63. Gibb A.J., Ogden K.K., McDaniel M.J. et al. A structurally derived model of subunit-dependent NMDA receptor function. *J. Physiol.* 2018; 596(17): 4057–4089.
DOI: 10.1113/JP276093
64. Hardingham G.E. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37(Pt 6): 1147–1160.
DOI: 10.1042/BST0371147
65. Papouin T., Ladépêche 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
66. Schmitz D., Mellor J., Frerking M., Nicoll R.A. Presynaptic kainate receptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98(20): 11003–11008.
DOI: 10.1073/pnas.191351498

67. Izumi Y, Tokuda K, Zorumski C.F. Long-term potentiation inhibition by low-level N-methyl-D-aspartate receptor activation involves calcineurin, nitric oxide, and p38 mitogen-activated protein kinase. *Hippocampus*. 2008; 18(3): 258–265.
DOI: 10.1002/hipo.20383
68. Katagiri H., Tanaka K., Manabe T. Requirement of appropriate glutamate concentrations in the synaptic cleft for hippocampal LTP induction. *Eur. J. Neurosci*. 2001; 14(3): 547–553.
DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01664.x
69. Lüscher C., Malenka R.C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4(6): a005710.
DOI: 10.1101/cshperspect.a005710
70. Franchini L., Stanic J., Ponzoni L. et al. Linking NMDA receptor synaptic retention to synaptic plasticity and cognition. *iScience*. 2019; 19: 927–939.
DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.036
71. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron*. 2014; 82(2): 279–293.
DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.030
72. Liu D.D., Yang Q., Li S.T. Activation of extrasynaptic NMDA receptors induces LTD in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Res. Bull*. 2013; 93: 10–16.
DOI: 10.1016/j.brainresbull.2012.12.003
73. Auberson Y.P., Wang Y.T. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*. 2004; 304(5673): 1021–1024.
DOI: 10.1126/science.1096615
74. Massey P.V., Johnson B.E., Moulton P.R. et al. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci*. 2004; 24(36): 7821–7828.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1697-04.2004
75. Lynch M.A. Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev*. 2004; 84(1): 87–136.
DOI: 10.1152/physrev.00014.2003
76. Ramirez A., Arbuckle M.R. The N-Methyl-D-aspartate receptor: memory, madness, and more. *Biol. Psychiatry*. 2017; 82(1): e1–e3.
DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.05.007
77. Volianski A., France G., Jensen M.S. et al. Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res*. 2015; 1621: 5–16.
DOI: 10.1016/j.brainres.2015.01.016
78. Aamodt S.M., Constantine-Paton M. The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brain function. *Adv. Neurol*. 1999; 79: 133–144.
79. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993; 361(6407): 31–39.
DOI: 10.1038/361031a0
80. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol. Life. Sci*. 2004; 61(6): 657–668.
DOI: 10.1007/s00018-003-3319-x
81. Lipton S.A., Rosenberg P.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med*. 1994; 330(9): 613–622.
DOI: 10.1056/NEJM199403033300907
82. Ikonomidou C., Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol*. 2002; 1(6): 383–386.
DOI: 10.1016/s1474-4422(02)00164-3
83. Hetman M., Kharebava G. Survival signaling pathways activated by NMDA receptors. *Curr. Top. Med. Chem*. 2006; 6(8): 787–799.
DOI: 10.2174/156802606777057553
84. Hardingham G.E. Pro-survival signalling from the NMDA receptor. *Biochem. Soc. Trans*. 2006; 34(Pt 5): 936–938.
DOI: 10.1042/BST0340936
85. Petralia R.S., Wang Y.X., Hua F. et al. Organization of NMDA receptors at extrasynaptic locations. *Neuroscience*. 2010; 167(1): 68–87.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.022
86. Goux E., Léveillé F., Nicole O. et al. Reverse glial glutamate uptake triggers neuronal cell death through extrasynaptic NMDA receptor activation. *Mol. Cell. Neurosci*. 2009; 40(4): 463–473.
DOI: 10.1016/j.mcn.2009.01.002
86. Higley M.J., Sabatini B.L. Calcium signaling in dendritic spines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4(4): a005686.
DOI: 10.1101/cshperspect.a005686
87. Collins M.O., Grant S.G. Supramolecular signalling complexes in the nervous system. *Subcell. Biochem*. 2007; 43: 185–207.
DOI: 10.1007/978-1-4020-5943-8_9
88. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci*. 2010; 11(10): 682–696.
DOI: 10.1038/nrn2911
89. Zhang S.J., Steijaert M.N., Lau D. et al. Decoding NMDA receptor signaling: identification of genomic programs specifying neuronal survival and death. *Neuron*. 2007; 53(4): 549–562.
DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.025
90. Köles L., Kató E., Hanuska A. et al. Modulation of excitatory neurotransmission by neuronal/glial signalling molecules: interplay between purinergic and glutamatergic systems. *Purinergic Signal*. 2016; 12(1): 1–24.
DOI: 10.1007/s11302-015-9480-5
91. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2017; 57(4): 1041–1048.
DOI: 10.3233/JAD-160763
92. Camacho A., Massieu L. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death. *Arch. Med. Res*. 2006; 37(1): 11–8.
DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.05.014
93. Gimenez C., Zafra F., Aragon C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas [Pathophysiology of the glutamate and the glycine transporters: new therapeutic targets]. *Rev. Neurol*. 2018; 67(12): 491–504. (In Spanish).
94. Rossi D.J., Oshima T., Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*. 2000; 403(6767): 316–321.
DOI: 10.1038/35002090
95. Choi D.W. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci*. 1988; 11(10): 465–469.
DOI: 10.1016/0166-2236(88)90200-7
95. Lacor P.N., Buniel M.C., Furlow P.W. et al. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J. Neurosci*. 2007; 27(4): 796–807.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007
96. Venkataramani D.V., Chin J., Netzer W.J. et al. Beta-amyloid modulation of synaptic transmission and plasticity. *J. Neurosci*. 2007; 27(44): 11832–11837.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3478-07.2007
97. Wang C.X., Shuaib A. NMDA/NR2B selective antagonists in the treatment of ischemic brain injury. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord*. 2005; 4(2): 143–51.
DOI: 10.2174/1568007053544183
98. Zuccato C., Valenza M., Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. *Physiol. Rev*. 2010; 90(3): 905–981.
DOI: 10.1152/physrev.00041.2009
99. Milnerwood A.J., Gladding C.M., Pouladi M.A. et al. Early increase in extrasynaptic NMDA receptor signalling and expression contributes to phenotype onset in Huntington's disease mice. *Neuron*. 2010; 65(2): 178–190.
DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.008
100. Okamoto S., Pouladi M.A., Talantova M. et al. Balance between synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor activity influences inclusions and neurotoxicity of mutant huntingtin. *Nat. Med*. 2009; 15(12): 1407–1413.
DOI: 10.1038/nm.2056
101. Cabal-Herrera A.M., Tassanakijpanich N., Salcedo-Arellano M.J., Hagerman R.J. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): pathophysiology and clinical implications. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(12): 4391.
DOI: 10.3390/ijms21124391
102. Vandame D., Ulmann L., Teigell M. et al. Development of NMDAR antagonists with reduced neurotoxic side effects: a study on GK11. *PLoS One*. 2013; 8(11): e81004.
DOI: 10.1371/journal.pone.0081004
103. Lipton S.A. Pathologically activated therapeutics for neuroprotection. *Nat. Rev. Neurosci*. 2007; 8(10): 803–808.
DOI: 10.1038/nrn2229
104. Palygin O., Lalo U., Pankratov Y. Distinct pharmacological and functional properties of NMDA receptors in mouse cortical astrocytes. *Br. J. Pharmacol*. 2011; 163(8): 1755–1766.
DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01374.x
105. Chen H.S., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J. Neurochem*. 2006; 97(6): 1611–1626.
DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03991.x
106. Léveillé F., Gaamouch F., Goux E. et al. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J*. 2008; 22(12): 4258–4271.
DOI: 10.1096/fj.08-107268
107. Papadia S., Soriano F.X., Léveillé F. et al. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. *Nat. Neurosci*. 2008; 11(4): 476–487.
DOI: 10.1038/nn2071
108. Kotermanski S.E., Johnson J.W. Mg²⁺ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. *J. Neurosci*. 2009; 29(9): 2774–2779.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3703-08.2009
109. Costa V.V., Del Sarto J.L., Rocha R.F. et al. N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) receptor blockade prevents neuronal death induced by Zika virus infection. *mBio*. 2017; 8(2): e00350–e003517.
DOI: 10.1128/mBio.00350-17
110. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology*. 1996; 47(6 Suppl 4): S233–S241.
DOI: 10.1212/wnl.47.6_suppl_4.233s
111. Han G.Y., Li C.Y., Shi H.B. et al. Riluzole is a promising pharmacological inhibitor of bilirubin-induced excitotoxicity in the ventral cochlear nucleus. *CNS Neurosci. Ther*. 2015; 21(3): 262–270.
DOI: 10.1111/cns.12355

112. Debono M.W., Le Guern J., Canton T. et al. Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 235(2–3): 283–289. DOI: 10.1016/0014-2999(93)90147-a
113. Lamanuskas N., Nistri A. Riluzole blocks persistent Na⁺ and Ca²⁺ currents and modulates release of glutamate via presynaptic NMDA receptors on neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 27(10): 2501–2514. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06211.x
114. Okamoto M., Gray J.D., Larson C.S. et al. Riluzole reduces amyloid beta pathology, improves memory, and restores gene expression changes in a transgenic mouse model of early-onset Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8(1): 153. DOI: 10.1038/s41398-018-0201-z
115. Landwehrmeyer G.B., Dubois B., de Yébenes J.G. et al. European Huntington's Disease Initiative Study Group. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann. Neurol.* 2007; 62(3): 262–272. DOI: 10.1002/ana.21181
116. Sugiyama A., Saitoh A., Yamada M. et al. Administration of riluzole into the basolateral amygdala has an anxiolytic-like effect and enhances recognition memory in the rat. *Behav. Brain Res.* 2017; 327: 98–102. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.03.035
117. Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci.* 2005; 25(13): 3312–3322. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4262-04.2005
118. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2018; 125(8): 1237–1250. DOI: 10.1007/s00702-018-1869-1
119. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology.* 1996; 46(6): 1551–1556. DOI: 10.1212/wnl.46.6.1551
120. Gao C., Liu J., Tan Y., Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl. Neurodegener.* 2020; 9: 12. DOI: 10.1186/s40035-020-00191-5
121. Paquette M.A., Martinez A.A., Macheda T. et al. Anti-dyskinetic mechanisms of amantadine and dextromethorphan in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease: role of NMDA vs. 5-HT1A receptors. *Eur. J. Neurosci.* 2012; 36(9): 3224–3234. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08243.x
122. Verhagen Metman L., Morris M.J., Farmer C. et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology.* 2002; 59(5): 694–699. DOI: 10.1212/wnl.59.5.694
123. Lucetti C., Del Dotto P., Gambaccini G. et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology.* 2003; 60(12): 1995–1997. DOI: 10.1212/01.wnl.0000068165.07883.64
124. Park J.H., Kim Y.H., Ahn J.H. et al. Atomoxetine protects against NMDA receptor-mediated hippocampal neuronal death following transient global cerebral ischemia. *Curr. Neurovasc. Res.* 2017; 14(2): 158–168. DOI: 10.2174/1567202614666170328094042
125. Ikonomidou C., Bittigau P., Koch C. et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62(4): 401–405. DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00696-7
126. Shen G., Han F., Shi W.X. Effects of low doses of ketamine on pyramidal neurons in rat prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2018; 384: 178–187. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.037
127. Amat-Foraster M., Jensen A.A., Plath N. et al. Temporally dissociable effects of ketamine on neuronal discharge and gamma oscillations in rat thalamo-cortical networks. *Neuropharmacology.* 2018; 137: 13–23. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.022
128. Bell R.F., Dahl J.B., Moore R.A., Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 25(1): CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2
129. Kadriu B., Musazzi L., Henter I.D. et al. Glutamatergic neurotransmission: pathway to developing novel rapid-acting antidepressant treatments. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(2): 119–135. DOI: 10.1093/ijnp/ppy094
130. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K. et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol. Med.* 2016; 46(7): 1459–1472. DOI: 10.1017/S0033291716000064
131. Chenard B.L., Bordner J., Butler T.W. et al. (1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-1-propanol: a potent new neuroprotectant which blocks N-methyl-D-aspartate responses. *J. Med. Chem.* 1995; 38(16): 3138–3145. DOI: 10.1021/jm00016a017
132. Merchant R.E., Bullock M.R., Carmack C.A. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of CP-101,606 in patients with a mild or moderate traumatic brain injury. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 890: 42–50. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07979.x
133. Preskorn S.H., Baker B., Kolluri S. et al. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(6): 631–637. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31818a6cea
134. Machado-Vieira R., Henter I.D., Zarate C.A. New targets for rapid antidepressant action. *Prog. Neurobiol.* 2017; 152: 21–37. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.001
135. LePage K.T., Ishmael J.E., Low C.M. et al. Differential binding properties of [3H]dextrophan and [3H]MK-801 in heterologously expressed NMDA receptors. *Neuropharmacology.* 2005; 49(1): 1–16. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.01.029
136. Askmark H., Aquilonius S.M., Gillberg P.G. et al. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993; 56(2): 197–200. DOI: 10.1136/jnnp.56.2.197
137. Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8): 742–755. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70165-0
138. Vijayanathan V., Gulinello M., Ali N., Cole P.D. Persistent cognitive deficits, induced by intrathecal methotrexate, are associated with elevated CSF concentrations of excitotoxic glutamate analogs and can be reversed by an NMDA antagonist. *Behav. Brain Res.* 2011; 225(2): 491–497. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.08.006
139. Rammes G. Neramexane: a moderate-affinity NMDA receptor channel blocker: new prospects and indications. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2009; 2(3): 231–238. DOI: 10.1586/ecp.09.7
140. Banks P., Franks N.P., Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology.* 2010; 112(3): 614–622. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181cea398
141. Lavour J., Lemaire M., Pype J. et al. Neuroprotective and neurorestorative potential of xenon. *Cell Death Dis.* 2016; 7(4): e2182. DOI: 10.1038/cddis.2016.86
142. Lekieffre D., Benavides J., Scatton B., Nowicki J.P. Neuroprotection afforded by a combination of eliprodil and a thrombolytic agent, rt-PA, in a rat thromboembolic stroke model. *Brain Res.* 1997; 776(1–2): 88–95. DOI: 10.1016/s0006-8993(97)00992-x
143. Fisher M., Cerestat (CNS 1102), a non-competitive NMDA antagonist, in ischemic stroke patients: dose-escalating safety study. *Cerebrovasc. Dis.* 1994; 4: 245.
144. Kapin M.A., Doshi R., Scatton B. et al. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40(6): 1177–1182.
145. Henter I.D., de Sousa R.T., Zarate C.A. Glutamatergic modulators in depression. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2018; 26(6): 307–319. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000183
146. Fasipe O.J. The emergence of new antidepressants for clinical use: agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO Rep.* 2019; 6: 95–110. DOI: 10.1016/j.ibror.2019.01.001
147. Kim Y.S., Chang H.K., Lee J.W. et al. Protective effect of gabapentin on N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity in rat hippocampal CA1 neurons. *J. Pharmacol. Sci.* 2009; 109(1): 144–147. DOI: 10.1254/jphs.08067sc
148. Chen J., Li L., Chen S.R. et al. The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA receptor complex is critically involved in neuropathic pain development and gabapentin therapeutic actions. *Cell Rep.* 2018; 22(9): 2307–2321. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.021
149. Hashimoto K., Malchow B., Falkai P., Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2013; 263(5): 367–377. DOI: 10.1007/s00406-013-0399-y
150. Moskal J.R., Burgdorf J.S., Stanton P.K. et al. The development of Rapastinel (formerly GLYX-13); a rapid acting and long lasting antidepressant. *Curr. Neuropharmacol.* 2016; 15(1): 47–56. DOI: 10.2174/1570159x14666160321122703
151. Preskorn S., Macaluso M., Mehra D.O. et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J. Psychiatr. Pract.* 2015; 21(2): 140–149. DOI: 10.1097/01.pra.0000462606.17725.93
152. Tóth Z., Mihály A., Máttyás A., Krisztin-Péva B. Non-competitive antagonists of NMDA and AMPA receptors decrease seizure-induced c-fos protein expression in the cerebellum and protect against seizure symptoms in adult rats. *Acta. Histochem.* 2018; 120(3): 236–241. DOI: 10.1016/j.acthis.2018.02.004

153. Muir K.W. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6(1): 53–60. DOI: 10.1016/j.coph.2005.12.002
154. Wu Q.J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol. Brain.* 2018; 11(1): 15. DOI: 10.1186/s13041-018-0357-8
155. Sanchez-Perez A., Llansola M., Cauli O., Felipo V. Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. II. Signaling pathways and physiological modulators regulating NMDA receptor function. *Cerebellum.* 2005; 4(3): 162–170. DOI: 10.1080/14734220510008003
156. Кудряшова И.В. Пресинаптическая LTP в условиях блокады NMDA2B-рецепторов. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2020; 70(1): 115–124.
- Kudryashova I.V. Presynaptic LTP after inhibition of NMDA2B receptors. *Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov.* 2020; 70(1): 115–124. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720010074
157. Зайченко М.И., Закиров Ф.Х., Маркевич В.А., Григорян Г.А. МК-801 нарушает консолидацию “новой” памяти и влияет на “старую” память при инструментальном пищевом поведении в 8-рукавном радиальном лабиринте у крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2020; 70(6): 770–782.
- Zaichenko M.I., Zakirov Ph.Kh., Markevich V.A., Grigoryan G.A. MK-801 disrupts reconsolidation of new memory and impairs old memory at instrumental alimentary behavior in 8-arm radial maze in rats. *Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov.* 2020; 70(6): 770–782. (In Russ.) DOI: 10.31857/S004446772006012X
158. Муровец В.О., Александров А.А. Особенности влияния мемантина на обучение крыс в водном тесте Морриса. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2020; 70(1): 50–61.
- Murovets V.O., Aleksandrov A.A. Characteristics of memantine influences on learning in the Morris water maze. *Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov.* 2020; 70(1): 50–61. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720010104
159. Monti B., Contestabile A. Blockade of the NMDA receptor increases developmental apoptotic elimination of granule neurons and activates caspases in the rat cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(9): 3117–3123. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00189.x
160. Adams S.M., de Rivero Vaccari J.C., Corriveau R.A. Pronounced cell death in the absence of NMDA receptors in the developing somatosensory thalamus. *J. Neurosci.* 2004; 24(42): 9441–9450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3290-04.2004
161. Ikonomidou C., Stefovskaja V., Turski L. Neuronal death enhanced by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97(23): 12885–12890. DOI: 10.1073/pnas.220412197
162. Iizuka A., Nakamura K., Hirai H. Long-term oral administration of the NMDA receptor antagonist memantine extends life span in spinocerebellar ataxia type 1 knock-in mice. *Neurosci. Lett.* 2015; 592: 37–41. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.02.055
163. Seritan A.L., Nguyen D.V., Mu Y. et al. Memantine for fragile x-associated tremor/ataxia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2014; 75(3): 264–271. DOI: 10.4088/JCP.13m08546
164. Yang J.C., Niu Y.Q., Simon C. et al. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39(12): 2760–2768. DOI: 10.1038/npp.2014.122
165. Yang J.C., Rodriguez A., Royston A. et al. Memantine improves attentional processes in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: electrophysiological evidence from a randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21719. DOI: 10.1038/srep21719
166. Ortigas M.C., Bourgeois J.A., Schneider A. et al. Improving fragile X-associated tremor/ataxia syndrome symptoms with memantine and venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(5): 642–644. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181f1d10a
167. Rosini F., Federighi P., Serra A. et al. Memantine improves fixation stability in recessive cerebellar ataxia with saccadic intrusions (P02.262). *Neurology.* 2012; 78(Suppl 1): P02.262.
168. Rosini F., Federighi P., Pretegianni E. et al. Ocular-motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69522. DOI: 10.1371/journal.pone.0069522
169. Serra A., Liao K., Martinez-Conde S. et al. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology.* 2008; 70(10): 810–812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000286952.01476.eb
170. Nag N., Tarlac V., Storey E. Assessing the efficacy of specific cerebellomodulatory drugs for use as therapy for spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum.* 2013; 12: 74–82. DOI: 10.1007/s12311-012-0399-x
171. Schmidt J., Schmidt T., Golla M. et al. In vivo assessment of riluzole as a potential therapeutic drug for spinocerebellar ataxia type 3. *J. Neurochem.* 2016; 138: 150–162. DOI: 10.1111/jnc.13606
172. Robinson K. J., Watchon M., Laird A. S. Aberrant cerebellar circuitry in the spinocerebellar ataxias. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 707. DOI: 10.3389/fnins.2020.00707
173. Romano S., Coarelli G., Marcotulli C. et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 985–991. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00201-X
174. Zesiewicz T.A., Wilmot G., Kuo S.H. et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018; 90(10): 464–471. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005055
175. de Mendonça A., Ribeiro J.A. Adenosine inhibits the NMDA receptor-mediated excitatory postsynaptic potential in the hippocampus. *Brain Res.* 1993; 606(2): 351–356. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91007-f
176. Takayasu Y., Iino M., Kakegawa W. et al. Differential roles of glial and neuronal glutamate transporters in Purkinje cell synapses. *J. Neurosci.* 2005; 25(38): 8788–8793. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1020-05.2005
177. Bezprozvanny I., Klockgether T. Therapeutic prospects for spinocerebellar ataxia type 2 and 3. *Drugs Future.* 2009; 34(12): 1443434. DOI: 10.1358/dof.2009.034.12.1443434
178. Lo R.Y., Figueroa K.P., Pulst S.M. et al. Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias. *Move. Disord.* 2015; 30(2): 214–220. DOI: 10.1002/mds.26088

Информация об авторах

Белозор Ольга Сергеевна — ассистент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8384-5962>

Шуваев Андрей Николаевич — доцент каф. медико-биологических систем и комплексов Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3887-1413>

Фрицлер Яна Викторовна — аспирант каф. биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3299-1200>

Шуваев Антон Николаевич — рук. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4733>

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

Information about the authors

Olga S. Belozor — assistant, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8384-5962>

Andrey N. Shuvaev — Associate Professor, Department of biomedical systems and complexes, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3887-1413>

Yana V. Fritsler — postgraduate student, Department of biophysics, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3299-1200>

Anton N. Shuvaev — Head, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiology, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4733>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.