

© Коллектив авторов, 2005

М. Г. Кадиева<sup>1</sup>, Э. Т. Оганесян<sup>2</sup>, С. Х. Муцуева<sup>2</sup>

## НЕЙРОТОКСИНЫ И СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. I. НЕЙРОТОКСИНЫ, ЛЕВОДОПА И СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ДОФАМИНА (ОБЗОР)

<sup>1</sup> Северо-Осетинский государственный университет, Владикавказ;

<sup>2</sup> Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Данная работа является первой частью обзоров, в которых обобщаются сведения о ксенобиотиках, способствующих возникновению болезни Паркинсона и используемых для ее лечения. Результаты многочисленных наблюдений и исследований подтвердили существование нейротоксинов, в частности, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), вызывающих дегенерацию дофаминовых нейронов черной субстанции. Леводопа – предшественник дофамина и основной антипаркинсонический агент – оказывает многочисленные побочные эффекты. В этой связи целесообразно изучение и разработка ингибиторов энзимов, превращающих леводопу и дофамин, а также веществ, влияющих на высвобождение и обратный захват медиатора

Болезнь Паркинсона, упоминаемая еще в трактатах древней индийской медицины Аюр-Веде [1, 2], впервые подробно описана Джеймсом Паркинсоном [3, 4]. Эта патология проявляется, как правило, в пожилом и старческом возрасте (до 300 человек на 100 000 населения) [4]; встречается с равной частотой у мужчин и женщин и не имеет расовой принадлежности [5].

Болезнь Паркинсона — хроническое, прогрессирующее, нейродегенеративное заболевание экстрапирамидной системы головного мозга, обычно обусловленное атеросклеротическими изменениями в базальных ганглиях. При этом поражаются дофаминсодержащие нейроны черной субстанции [6–9], что приводит к нарушениям моторики, проявляющимся тремя основными симптомами: брадикинезией, тремором и ригидностью [4, 10, 11]. Вместе с тем, патогенез заболевания не ограничивается только двигательными расстройствами [12, 13].

Помимо нарушения дофаминергической системы имеют место значительные изменения норадренергической, холинергической и серотонинергической нейротрансмиссии [14]. У больных также снижается количество центральных никотиновых рецепторов [15, 16].

Важнейшим биохимическим признаком болезни Паркинсона является наличие цитоплазматических включений — телец Леви [5, 14, 17], основным компонентом которых является белок  $\alpha$ -synuclein, предположительно принимающий участие в патогенезе болезни [10, 18].

До настоящего времени не существует однозначного объяснения происхождения болезни Паркинсона, поскольку данная патология расценивается как результат комплексного воздействия генетических [3, 12, 19–21] и нейротоксических факторов [9, 22–25], в частности, атмосферных выбросов про-

мышленных предприятий и некачественных пищевых продуктов [20, 26]. С нейротоксическим поражением дофаминергических нейронов тесно связан и оксидантный стресс [8, 12].

О генетической природе болезни Паркинсона свидетельствует ее возникновение у представителей одной фамилии, особенно у близнецов [7, 10, 27]. С гибелью дофаминергических нейронов связаны, по крайней мере, три гена [5, 28], один из которых — ген  $\alpha$ -synuclein [5, 7, 10, 18, 29], а другой — parkin [21, 28–30]. Тем не менее, данная гипотеза является спорной [10, 27], и фамильную болезнь Паркинсона можно рассматривать лишь как один из патогенетических факторов [10, 20, 27].

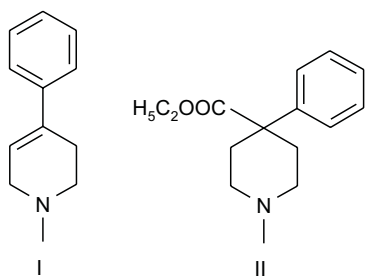
### 1. Нейротоксические факторы

#### 1.1. 1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) -подобные соединения

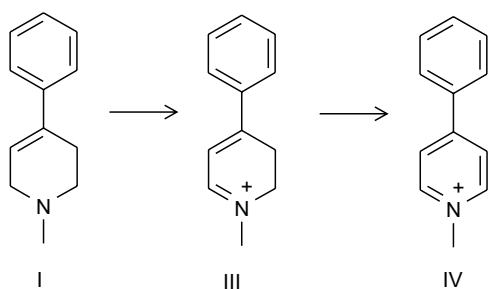
К дофаминергическим токсикантам относятся реакционноспособные соединения из атмосферных выбросов (алканы, цианиды и т.д.), а также производные  $\beta$ -карболина [23, 31–34], изохинолина [35–39], пестициды [5, 10, 20, 22, 23], эндогенные метаболиты или интермедиаты [18, 40], нейромеланин, тяжелые металлы [10, 18, 23], лекарственные препараты [23, 41] и возбудители инфекционных заболеваний [9, 42, 43].

В этой связи “стандартом” считается МРТР (I) [44–46], который является одним из метаболитов синтетического опиоида меперидина (II) [26].

В 1970 году установлено, что введение I в организм приматов и некоторых других видов животных имитирует болезнь Паркинсона [14, 24, 47–49]. Следует заметить, что пути его естественного попадания в организм пока не установлены [50]. I используют для моделирования данной патологии на лабораторных животных в исследовательских целях [51–55].



В организме I под действием моноаминоксидазы-B (MAO-B) окисляется до MPDP<sup>+</sup> (ион 1-метил-4-фенилдигидропиридиния, III) и MPP<sup>+</sup> (ион 1-метил-4-фенилпиридиния, IV) [25, 56 – 59]. I обладает меньшим сродством к MAO-A, чем к MAO-B. Предполагается, что I одновременно является как субстратом, так и необратимым ингибитором MAO-B, но свойства субстрата для него характерны в большей степени [60].



Токсические эффекты I обусловлены его метаболитами [44, 56, 57, 61], поскольку для их проявления необходимо наличие в структуре четвертичной N-метильной группы [62], а также MAO-B [57]. Так, мартышки более чувствительны к действию I, чем крысы, что частично объясняется более высокой концентрацией MAO-B в черной субстанции приматов, чем крыс [25, 56]. Очевидно, что ингибиторы MAO-B препятствуют метаболизму I и в некоторой степени ослабляют симптомы болезни Паркинсона [25, 44, 61 – 63].

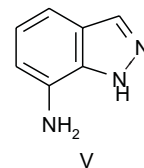
Вместе с тем, катализатором превращения IV из I, наряду с MAO-B, является и синглетный кислород [64], что является подтверждением роли окислительного стресса в развитии болезни Паркинсона [65].

Метаболиты I обладают большим сродством к дофаминергическим нейронам черной субстанции, чем сам I [66].

Нейротоксичное действие IV состоит в ингибировании тирозингидроксилазы [59, 67] и ферментов дыхательной цепи, а также в нарушении митохондриального переноса электронов [14, 68 – 71], что, в свою очередь, уменьшает синтез АТФ [47, 61, 66]. I и II встроены во внутреннюю мембрану митохондрий и представляют собой ряд полипептидов. Они содержат также флаavin, железосерные центры и группы гема только в комплексе II. Дефект в комплексе I может стимулировать респираторный процесс через митохондриальный комплекс II, в результате чего увеличивается количество свободных радикалов [10, 47, 56, 68]. Комплексы I и II, наряду с комплексами III, IV и V — компоненты дыхательной цепи, участвующие в пе-

реносе электронов. С другой стороны, причина повреждения дофаминергических нейронов может заключаться во внутринейрональном образовании цитотоксических свободных радикалов как результата метаболизма I [56]. Кроме того, имеет место нарушение гомеостаза ионов Ca<sup>2+</sup> [56]. Установлено, что наблюдаемое при болезни Паркинсона повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> может быть связано с гибелью нервных клеток [72]. Так, антагонист ионов Ca<sup>2+</sup> нимодипин уменьшает нейрохимические изменения, вызываемые I [56].

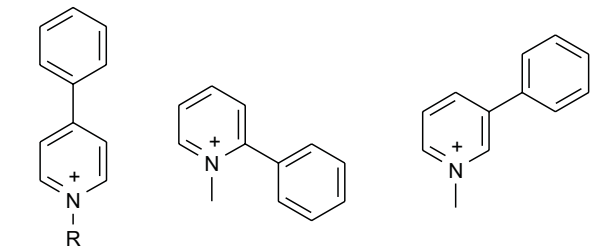
Возможно, вызываемое I повышение концентрации Ca<sup>2+</sup> способно активировать Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин-зависимую нейрональную NO-синтазу (nNOS), что приводит к избыточному образованию потенциального нейротоксина — оксида азота [73]. В результате его взаимодействия с супероксидным анион радикалом формируется пероксинитрит, усугубляющий токсический эффект IV. Эта гипотеза подтверждается тем, что мыш-мутанты, у которых отсутствует ген NOS, проявляют большую устойчивость к токсическому действию I [49], а ингибитор nNOS 7-аминоиндазол (V) препятствует вызываемому I снижению уровня дофамина [74].



Кроме дофамина, I в разной степени снижает содержание норадреналина и серотонина [56, 75, 76]. Способность I ингибировать ферменты нарушает энергетические процессы в скелетных мышцах [77].

Подобным образом действуют и другие дофаминовые токсиканты, характеризующиеся структурным сходством с I и являющиеся производными пиридина, изохинолина и β-карболина [31, 47, 69, 78]. Нейротоксичность их метаболитов также обусловлена высвобождением митохондриальной энергии за счет ингибирования комплекса I [23, 36].

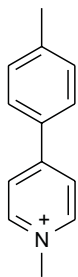
Так, эффект, подобный I, оказывают пиридиниевые соли, содержащие у гетероатома азота вместо метильной группы этильную (VI), пропильную (VII) или изопропильную (VIII), а также производные, имеющие фенильный заместитель в ином положении (1-метил-2-фенилпиридиниевый ион (IX), 1-метил-3-фенилпиридиниевый ион (X), пиридиниевые ионы с заместителем в фенильном остатке в положении 4 (1-метил-4-толилпиридиниевый ион (XI), 1-метил-4-(4'-метоксифенил)пиридиниевый ион (XII)), а также удобрение парагат (см. ниже) [59]. Установлено, что соединения, содержащие галоген, метильный, метоксильный или гидроксильный заместители в орто-положении ароматического кольца более токсичны, чем производные с заместителями в пара-положении [56].



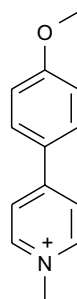
VI. R = Et  
VII. R = Pr  
VIII. R = *i*-Pr

IX

X

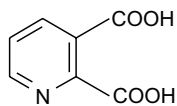


XI

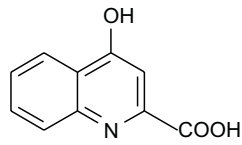


XII

К производным пиридина, провоцирующим болезнь Паркинсона, относится и хинолиновая кислота (XIII), являющаяся интермедиатом биосинтеза никотиновой кислоты из триптофана [79]. В то же время кинуреновая кислота (XIV), образующаяся при метаболизме триптофана и представляющая собой 4-оксихинолин-2-карбоновую кислоту, предотвращает потерю дофаминергических нейронов черной субстанции и повышает содержание тирозингидроксилазы [40].

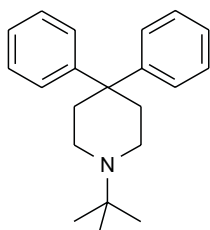


XIII



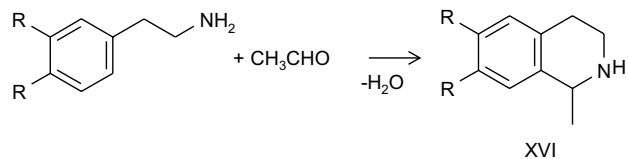
XIV

1-*трет*-Бутил-4,4-дифенилпиперидин (XV) подавляет токсические эффекты I [76].



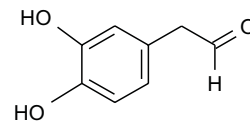
XV

Производные изохинолина, относящиеся к индукторам болезни Паркинсона, могут иметь как экзогенное [59], так и эндогенное происхождение [23]. Так, в организме млекопитающих имеет место конденсация Пикте-Шпенглера, то есть взаимодействие ароматических аминов (катехоламины, фенилаланин, тирозин) или индолиламинов с ацетальдегидом или  $\alpha$ -кетопроизводными. Это приводит к формированию производных тетрагидроизохинолина (XVI) или карболиновых алкалоидов соответственно [10, 69].



XVI

В последнее время значительное внимание уделяется допальдегиду (XVII) — одному из продуктов MAO-B — индуцируемого окисления дофамина.

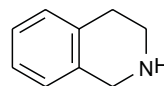


XVII

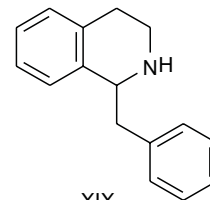
Установлено, что он вступает в реакцию Пикте – Шпенглера в качестве карбонильного компонента с формированием нейротоксичных бензилоизохинолиновых производных [9].

В организме производные изохинолина превращаются в активные метаболиты под влиянием N-метилтрансферазы (N-метилирование) и MAO (окисление) [10, 47].

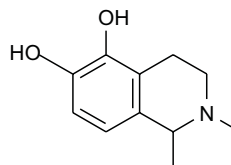
К наиболее токсичным производным изохинолина, обнаруженным в мозге больных паркинсонизмом и являющимся индукторами данной патологии, относятся: 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (XVIII), 1-бензилтетрагидроизохинолин (XIX), (R)-1,2-диметил-5,6-дигидрокситетрагидроизохинолин (XX) и (R)-N-метилсальсолинол (2-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, XXI) [47]. Предполагается, что N-метилнорсальсолинол является метаболитом дофамина у больных паркинсонизмом [9, 35, 38, 39].



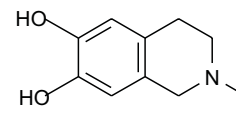
XVIII



XIX

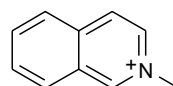


XX

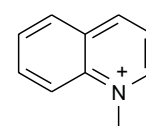


XXI

Образующийся из фенетиламина [9] N-метилизохинолинийевый ион (XXII) относится к эндогенным нейротоксинам, в то время как N-метилхинолинийевый ион (XXIII) подобную активность не проявляет [59].



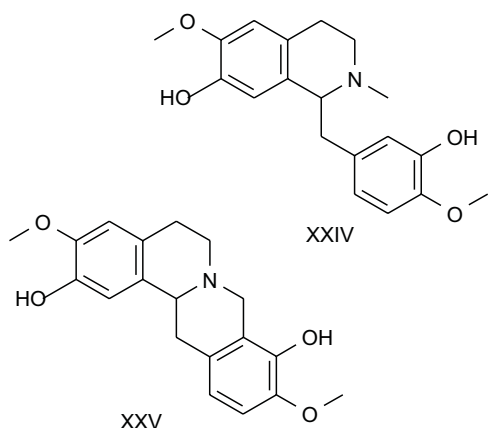
XXII



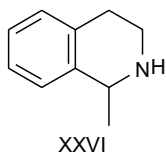
XXIII

К экзогенным производным изохинолина, провоцирующим болезнь Паркинсона, относится алкалоид ре-

тикулин (XXIV), который является биогенетическим предшественником стефолидина (XXV) [9], обладающего D<sub>1</sub>-агонистической активностью [80 – 82].

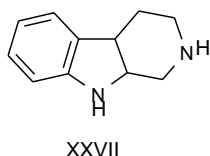


Образующийся из 2-фенилэтиламина и пирувата 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (XXVI) относится к эндогенным веществам, предотвращающим развитие болезни Паркинсона. Ингибиторами этого процесса являются IV, некоторые β-карболины и галоперидол, что по сути и объясняет их нейротоксическое действие [83].

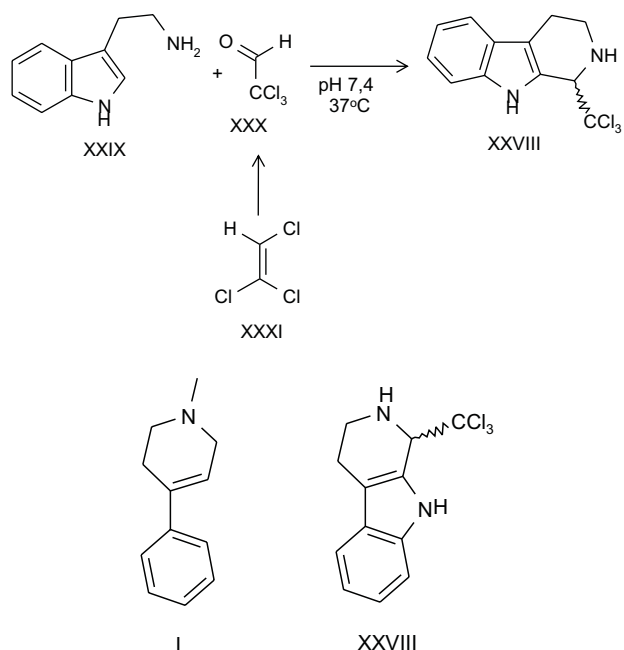


Токсический эффект производных изохинолина ниже, чем I [47].

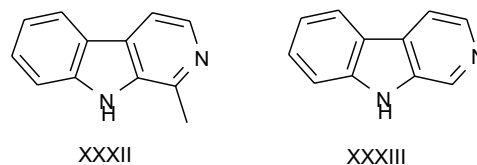
К структурным аналогам IV относятся производные β-карболина эндогенного и экзогенного происхождения, простейшим представителем которых является 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин (XXVII) [32, 37]. Характерно, что пиррольный фрагмент β-карболинов удерживает аннелированные шестичленные циклы в одной плоскости, в то время как ароматические ядра IV располагаются под углом ~ 30° [69].



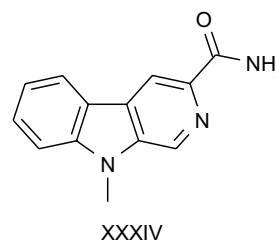
Наиболее изученным представителем описываемых нейротоксинов является 1-трихлорметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин (XXVIII), содержащийся в мозге лабораторных животных [34]. Он образуется в результате конденсации Пикте – Шпенглера триптамина (XXIX) и хлораля (XXX). Спонтанное образование данного соединения наблюдалось у людей после введения хлоралгидрата или при вдыхании широко используемого в промышленности растворителя трихлорэтилена (XXXI), который метаболизируется до хлораля [23, 26, 36, 84]. Существует, однако, мнение, что XXVIII не образуется при введении терапевтических доз хлоралгидрата [85].



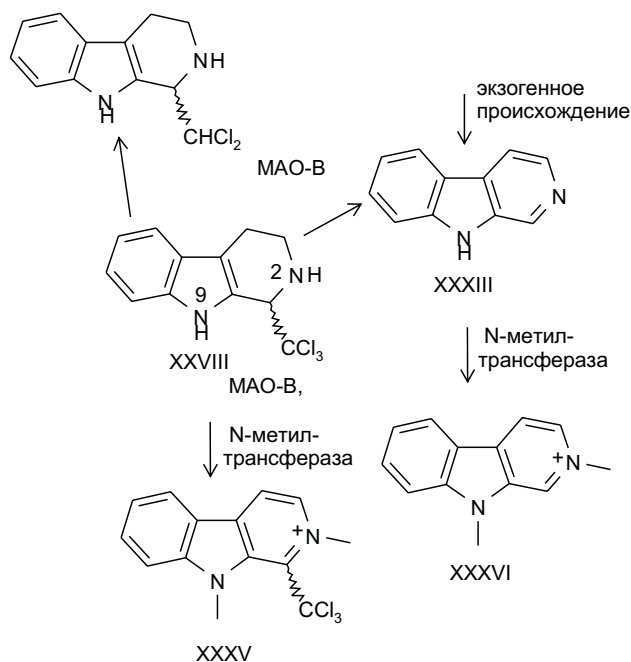
К экзогенным нейротоксинам карболинового ряда относятся гарман (XXXII) и норгарман (XXXIII), образующиеся из триптофана при высокотемпературной обработке пищи или курении [9, 69]. Другие производные β-карболина, влияющие на развитие болезни Паркинсона, образуются в процессе пивоварения и других ферментативных процессов; они обнаружены также в копченых продуктах и сырах [86].



Паркинсоноподобным действием характеризуется потенциальный анксиолитик, агонист ГАМК-рецепторов FG-7142 (N-метил-β-карболин-3-карбоксамид, XXXIV) [9].



По аналогии с I и другими производными пиридина и изохинолина, нейродегенеративное действие оказывают β-карболиниевые катионы (XXXV) [69]. Например, токсичной формой норгармана является катион 2,9-Ме<sub>2</sub>NH<sup>+</sup> (XXXVI) [69, 78]. Нейтральные β-карболины и тетрагидроизохинолины характеризуются слабым сродством к переносчику дофамина, которое усиливается за счет кватернизации [87]. В этом случае ароматическое ядро образуется под влиянием MAO-B [10, 23, 34], а N-метилирование происходит под действием β-карболин-2-N-метилтрансферазы и β-карболин-9-N-метилтрансферазы [31, 69, 88, 89].



Установлено, что для проявления нейротоксичности необходимо наличие обоих N-метильных групп [69]. Фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза также катализирует превращение производных  $\beta$ -карболина в 2-N-метилированные катионы [31, 88]. Предполагается, что метаболитом некоторых производных  $\beta$ -карболина является сам IV [78].

XXVIII и родственные ему соединения в десять раз эффективней ингибируют тирозингидроксилазу [33, 9] и комплекс I митохондриальной респираторной цепочки, чем IV [36]. Предполагается также, что XXVIII стимулирует генерирование свободных гидроксильных радикалов за счет высвобождения серотонина и, возможно, дофамина [84].

Установлено, что более высокая токсичность галогенированных карболинов по сравнению с IV обусловлена как природой, так и числом атомов галогенов: токсичность 1-трибромметил-1,2,3,4- $\beta$ -карболина существенно выше, чем фторированного аналога. Биологическое действие тетрагидрокарболинов, не содержащих галогены, сравнимо с таковым IV [90, 91].

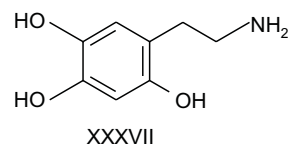
### 1.2. Свободные радикалы

Одной из основных причин возникновения болезни Паркинсона считается оксидантный стресс [8, 12, 92, 93], сопровождающийся снижением содержания глутатиона и дефицитом митохондриального комплекса I [10, 17, 94 – 96]. Уменьшение уровня глутатиона может способствовать биосинтезу дефектных протеинов, что обуславливает гибель клеток дофаминергических нейронов и появление телец Леви [17]. Эндогенно генерируемый пероксид водорода ингибирует высвобождение дофамина [97].

Нарушение метаболизма дофамина способствует повышению концентрации пероксида водорода и продуцированию высокотоксичных гидроксильных радикалов ( $\text{OH}\cdot$ ). Триггерами данного процесса могут быть I и его аналоги [10, 47, 98], ионы железа и марганца,

смеси: свинец — медь, свинец — железо, железо — медь, диоксид углерода [9, 18, 98].

Наиболее известным нейротоксином является продукт окисления дофамина — 6-оксидофамин, концентрация которого в мозге в условиях оксидантного стресса значительно возрастает [9]. Предполагают, что из соединения XXXVII, а также из других продуктов окисления дофамина формируются высокотоксичные дофаминовые хиноны [9, 99, 100]. Эта гипотеза поддерживается тем фактом, что нейромеланин представлен исключительно у приматов, и только у них наблюдаются симптомы болезни Паркинсона [18].



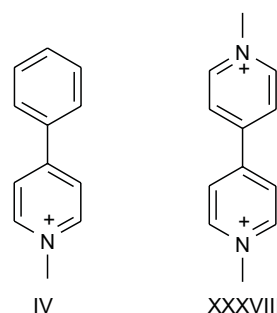
Железо-зависимые гранулы нейромеланина могут служить центрами продукции свободных радикалов [9, 95]. Ионы железа, не связанные с нейромеланином, также способствуют гибели дофаминовых клеток [96]. Установлено, что при болезни Паркинсона разрушению дофаминергических клеток предшествует увеличение содержания железа в черной субстанции на фоне снижением уровня ферритина [10, 17, 94 – 96].

Косвенным подтверждением существенной роли оксидантного стресса в возникновении болезни Паркинсона служит тот факт, что выживаемость тирозингидроксилаза-содержащих нейронов значительно повышается в присутствии супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы или N-ацетилцистеина [101, 102].

### 1.3. Другие нейротоксины

Экстрапирамидные расстройства могут являться следствием побочного действия таких лекарственных препаратов, как нейролептики и (в меньшей степени) другие антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, флунаризин и т.д.). Токсичное действие на дофаминовые нейроны оказывают также амфетамин и его аналоги [92].

К нейротоксинам относятся также широко распространенные пестициды, в первую очередь, парагат (бипиридил, 1,1'-диметил-4,4'-дипиридиния хлорид, XXXVIII), имеющий значительное сходство с IV по структуре и токсическому воздействию [10, 18].



Деструкцию дофаминовых нейронов и генерирование кислородсодержащих радикалов вызывают ротенон (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-гексагидро-2-изоп-

ропенил-8,9-диметоксихромен[3,4-*b*]фуоро[2,3-*h*]хромен-6-он) [5, 10, 18] и органофосфаты [18].

К дофаминовым токсикантам относятся и представители класса органохлоридов — диэлдрин и гепта-хлор [10].

Производные мочевины — диэтилдитиокарбамат и этиленбисдитиокарбамат марганца не являются нейротоксинами, но потенцируют действие I. По-видимому, это связано с их способностью ингибировать супероксиддисмутазу, изменять соотношение I/IV и нарушать процессы клеточного дыхания [10, 18].

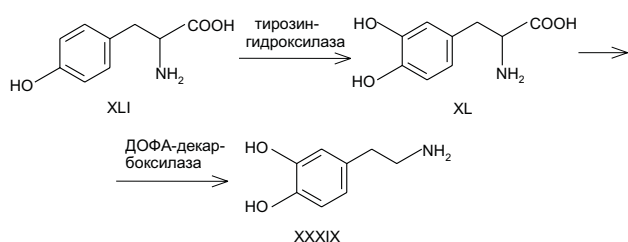
Предполагается, что гибель нервных клеток черной субстанции провоцируется и воспалительным процессом [10, 42]. Так, IgG больных паркинсонизмом вызывает повреждение дофаминергических нейронов мозга крыс [43].

## 2. Дофамин и его аналоги

Данный нейромедиатор модулирует передачу информации на уровне мезолимбических (*nucleus accumbens*, *tuberculum olfactorium*), ответственных за антипсихотический эффект, и нигростриатальных (*caudate-putamen*), обуславливающих явления паркинсонизма, структур. Они обеспечивают различные функции: лимбический дофамин способствует ориентации в пространстве, а экстрапирамидный дофамин необходим для выполнения ассоциированных движений (имеется в виду совершение целенаправленных, экономичных движений) [103, 104].

Помимо локомоторной активности, дофамин также участвует в регуляции эндокринной системы, эмоций, аппетита [105], хотя в то же время вовлечен в патогенез таких состояний, как болезнь Паркинсона, шизофрения, мигрень, мании, депрессии, синдром Туретта [106]. Обсуждается также участие дофамина в развитии кокаиновой зависимости [105]. Он оказывает влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [105].

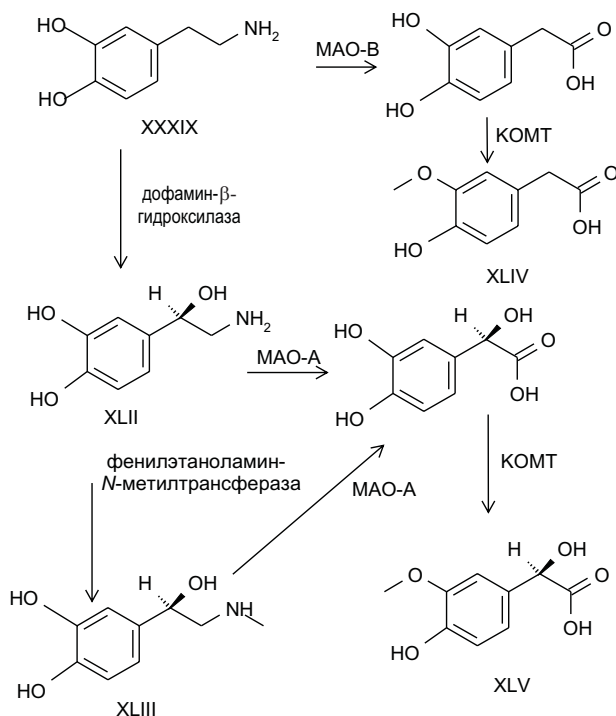
Дофамин (XXXIX) синтезируется в симпатических нейронах и хромоаффинных клетках, а его предшественником является леводопа (L-ДОФА, L-диоксифенилаланин, XL), которая, в свою очередь образуется из тирозина (XLI).



Метаболитами дофамина являются норадреналин (XLII) и адреналин (XLIII), дальнейшие превращения которых происходят с участием двух энзимов — MAO и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

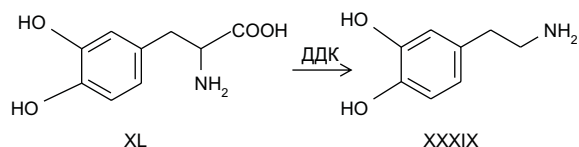
MAO-A дезаминирует норадреналин и адреналин, а дофамин под влиянием MAO-B метаболизируется через альдегид до кислоты [107]. Конечными продуктами метаболизма являются гомованилиновая кислота

(XLIV) (у дофамина) и ванилинминдальная кислота (XLV) (у норадреналина и адреналина) [14, 108, 109].



Использование дофамина в заместительной терапии болезни Паркинсона не представляется возможным из-за высокой основности, препятствующей его прохождению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В этой связи леводопа применяют в качестве пролекарства [4].

Леводопа более полярна, чем дофамин, однако она распознаваема соответствующими транспортными белками, обеспечивающими её перенос через ГЭБ. В дофаминергических нейронах леводопа под действием церебральной ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) превращается в дофамин [4, 109]. Известно также, что леводопа конкурирует с другими аминокислотами за всасывание и это ограничивает ее биодоступность [6, 110].



Препараты леводопа считаются наиболее эффективными в терапии болезни Паркинсона [6, 19, 111, 112].

В настоящее время леводопа отдельно практически не применяется, поскольку большая часть препарата, принятого внутрь, декарбоксилируется до дофамина, норадреналина и адреналина под действием периферической ДДК. Следствием этого является возникновение таких побочных эффектов, как аритмии, провоцирование стенокардии, тошнота, рвота и т.д. По этой причине леводопа принимают в комбинации с ингибиторами периферической ДДК — карбидопа (препараты “Наком”, “Синемет”) или бенсеразидом (препарат

“Мадопар”), которые позволяют значительно снизить дозу леводопа и продлить ее действие, а также уменьшить сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные осложнения [4, 109 – 113]. Карбидопа (XLVI) и бенсеразид (XLVII) являются высокополярными веществами, что не позволяет им проникать через ГЭБ и препятствовать превращению леводопа в дофамин в мозге [109].



С другой стороны, в мозге из леводопа, помимо дофамина, образуются норадреналин и адреналин, избыточное количество которых приводит к неврологическим (дистонии и дискинезии) и психическим (галлюцинации, бред, возбуждение) побочным реакциям, что лимитирует дозы леводопа [113].

Со временем (примерно через пять лет после начала лечения) противопаркинсоническое действие леводопа уменьшается на фоне усугубления побочных эффектов. Это может быть связано с прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов, снижением способности пресинаптических нейронов захватывать излишки дофамина и понижением чувствительности рецепторов [67, 114].

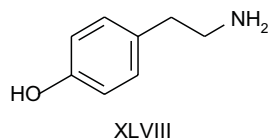
Побочные эффекты леводопы можно разделить на три типа:

— со стороны вегетативной нервной системы — тошнота и рвота (вероятно, обусловлены возбуждением хеморецепторов триггерной зоны ствола мозга [114]), а также ортостатическая гипотония и тахикардия [4, 113].

— со стороны психической сферы — беспокойство, возбуждение, галлюцинации, депрессии с опасностью суицида [4, 115], что объясняется повышением уровня дофамина в *prefrontal cortex* и стимуляцией высвобождения гормона стресса кортикостерона [116].

— со стороны моторной системы — дискинезии и флуктуации [41, 68, 110, 117].

Причины возникновения моторных нарушений окончательно не выявлены. Возможно, это связано с избыточным накоплением дофамина и/или изменением функционального состояния дофаминовых рецепторов [6, 14, 112, 114]. Предполагается, что дискинезии реализуются через  $D_1$ -рецепторы [118]. В развитии дискинезии может играть роль и 3-метокситирамин (XLVIII), один из метаболитов леводопа [112].



Установлено, что  $D_1$ -стимулируемая активация стриатальной цАМФ-зависимой протеинкиназы А мо-

жет способствовать развитию изменений моторных ответов, связанных с регулярным приемом леводопа [119].

Одним из способов уменьшения выраженности моторных нарушений является применение лекарственных форм с контролируемым высвобождением препарата. Это обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови и более равномерный синтез дофамина в мозге. К числу таких препаратов относятся Мадопар HBS и Синемет CR [19, 113].

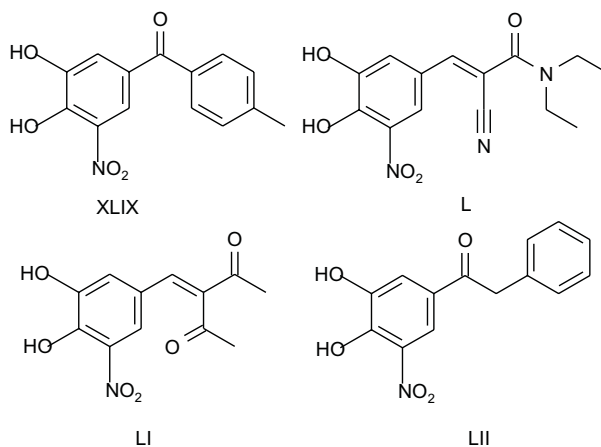
Целесообразно совместно с леводопа применять ингибиторы КОМТ и MAO-B [19, 113]

### 3. Средства, влияющие на метаболизм дофамина и леводопы

#### 3.1. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)

Одним из перспективных направлений в терапии болезни Паркинсона стала разработка нового класса препаратов — обратимых ингибиторов КОМТ. Последний обеспечивает превращение дофамина в 3-О-метилдофамин и леводопа — в 3-О-метилдопа. Данные метаболиты не являются токсичными, но и не участвуют в осуществлении функции дофаминовых нейронов [113]. Ингибиторы этого фермента, по аналогии с ингибиторами ДДК, препятствуют метаболизму леводопа и эндогенного дофамина на периферии, тем самым увеличивая концентрацию нейромедиатора в стриатуме. Это позволяет снизить дозы леводопа [4, 50, 101, 113, 120].

Исследования по возможности применения ингибиторов КОМТ в терапии болезни Паркинсона проводятся более 30 лет, однако к настоящему времени создано лишь два эффективных препарата — толкапон (тасмар, Ro-40-7592, 3,4-дигидрокси-4'-метил-5-нитробензофенон, XLIX) и энтакапон (комтан, (Е)-2-циано-N,N-диэтил-3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пропенамид, L), относящихся к производным нитрокатехола [68, 50, 111, 114, 121]. Наличие в молекуле энтакапона цианогруппы способствует стабилизации азотсодержащего фармакофора в активной конформации [122].

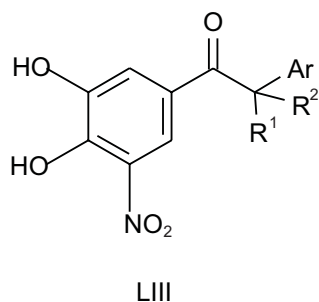


Толкапон ингибирует как периферическую, так и центральную КОМТ, что является его существенным недостатком [4, 13, 68, 113, 123].

Более перспективным препаратом считается энтакапон, действующий исключительно на периферическую КОМТ [68, 124, 125]. Менее активен относящийся к этой же фармакологической группе нитекапон (LI) [120, 126].

Высокоэффективным ингибитором КОМТ продолжительного действия является соединение VIA-3-202 [1-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-2-фенилэтанон, LII]). Ограниченное проникновение в головной мозг этого вещества авторы объясняют его структурными отличиями по сравнению с толкапоном и энтакапоном [123, 127].

Изучение гомологических серий новых нитрокатахоловых ингибиторов КОМТ общей формулы (LIII) показало, что для пролонгирования данного вида активности необходимо наличие карбонильной группы и незамещенного фенильного заместителя. Удлинение алкильной цепочки способствует большему проникновению через ГЭБ [123].



### 3.2. Ингибиторы MAO-B

Известно, что основное количество дофамина или леводопа метаболизируется MAO-B, чем и объясняется применение ингибиторов данного фермента в терапии болезни Паркинсона [128].

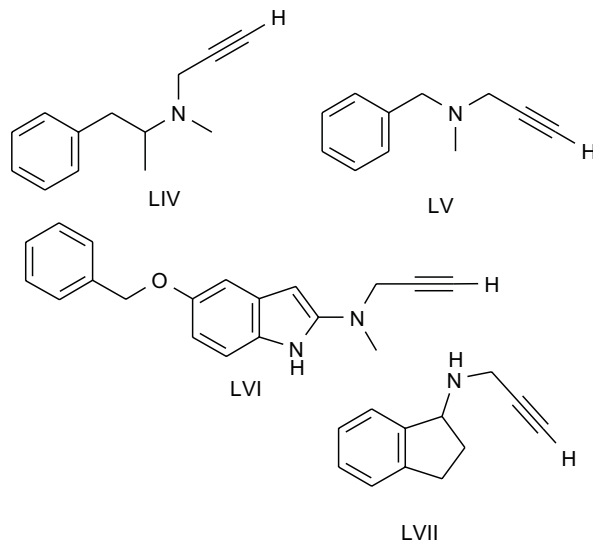
Большинство ингибиторов MAO принято подразделять на производные пропаргиламина, гидразина, аллиламина и циклопропиламина [129, 130].

Среди производных пропаргиламина наиболее эффективным и перспективным является селегилин (L-(-)-N-(1-фенилизопропил)-N-метил-N-2-пропинил-амин, LIV). Как и ингибиторы других ферментов, метаболизирующих катехоламины, селегилин используется в качестве средства, оптимизирующего действие леводопа. Препарат подавляет метаболизм леводопа, и тем самым способствует увеличению ее содержания в мозговой ткани. Следствием этого является пролонгирование противопаркинсонического эффекта, что позволяет уменьшить дозу и тем самым - выраженность моторных побочных эффектов [4, 50, 68, 113, 114].

Паргилин (LV), имеющий структурное сходство с селегилином, является неселективным ингибитором MAO [78, 130].

Так как субстратом MAO-B является также нейротоксин I, то селегилин, как и другие ингибиторы этого фермента, угнетает его превращение до IV [25, 44, 62, 131, 132].

Имеются данные об антиоксидантном и нейропротекторном действии ингибиторов MAO-B [4, 50, 78]. Предполагают, что селегилин непосредственно влияет на митохондриальный транспорт электронов [78] и, в отличие от других противопаркинсонических препаратов, способен уменьшать прогрессирование болезни Паркинсона [114].

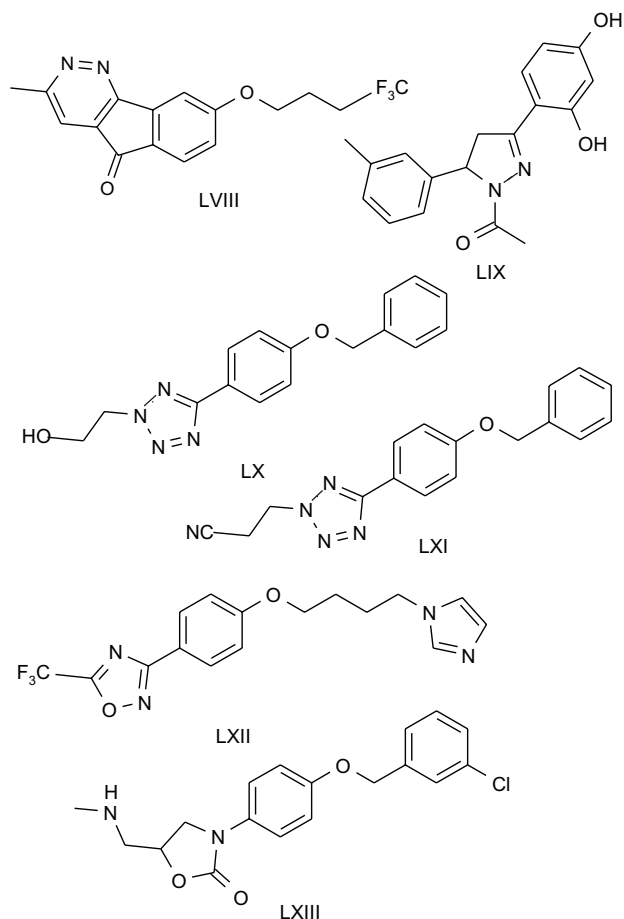


Известно, что в организме селегилин метаболизируется до токсичных (-)-метамфетамина и (-)-амфетамина [68, 131, 133], поэтому проблема конструирования ингибиторов MAO-B, не содержащих амфетаминовый структурный фрагмент, актуальна. Одним из таких соединений является PF-9601N (N-(2-пропинил)-2-(5-бензилоксииндолил)метиламин, LVI), не уступающий по активности селегилину [131, 133].

Разагилин (TVP-1012, N-пропаргил-1-(R)-аминоиндан, LVII) относится к селективным, необратимым и нетоксичным ингибиторам MAO-B и в настоящее время находится на стадии клинических испытаний [35, 134 – 137]. Некоторые авторы считают его более перспективным, чем селегилин [138]. Установлено, что разагилин более эффективен, чем его рацемическая форма, AGN-1135 [139]. Это обусловлено тем, что S-изомер, проявляя нейропротекторные свойства, не обладает MAO-B ингибирующей активностью [134].

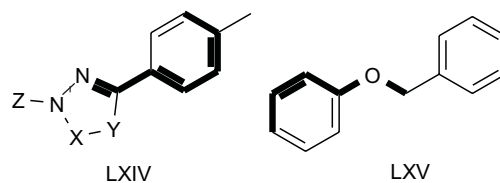
Изучение взаимосвязи структура – активность в ряду антагонистов MAO, содержащих N-β-ацетиленовый фрагмент, показало, что именно данный фармакофор и обуславливает способность необратимо ингибировать фермент. Наиболее активны N-метилированные производные. Замена метильной группы более объемными алкильными или ароматическими заместителями приводит к значительному снижению активности. Селективность ингибиторов MAO определяется расстоянием между ароматическим ядром и N-пропаргильным заместителем. Так, у субстратов MAO-A оно эквивалентно трем углеродным фрагментам, в то время как для ингибирования MAO-B расстояние должно соответствовать одному или двум метиленовым группам [140].





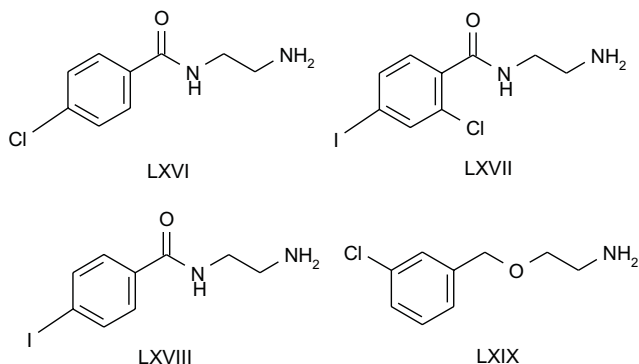
Производные гидразина можно рассматривать в качестве представителей структурных классов гетероциклов, содержащих 2–4 атома азота (оксадиазолы, тетразолы, оксадиазиноны и другие диазогетероциклы) [141]. К наиболее активным ингибиторам MAO-B данного ряда относятся производные пиридазина (3-метил-8-(4,4,4-трифторбутоксид)индено[1,2-с]-пиридазин-5-он, LVIII) [142], пиразола (1-ацетил-3-(2,4-дигидроксифенил)-5-(3-метилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол, LIX) [143], тетразола (5-[4-(фенилметокси)фенил]-2-(2-цианоэтил)-тетразол, LX, и 5-[4-(фенилметокси)фенил]-2-(2-гидроксиэтил)тетразол, LXI) [144], оксадиазола (IFO, 3-[4-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропокси]фенил]-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол, LXII) [145], оксазолидинона (MD-240928, R-3-[4-((3-хлорфенил)метокси)-фенил]-5-[(метиламино)метил]-2-оксазолидинон метансульфонат, LXIII) [133, 146]. Установлено, что в ряду производных оксазолидинона первичные амины характеризуются обратимым ингибированием MAO-B, а вторичные (в частности, MD-240928) и третичные аналоги — необратимым. Это объясняется стабилизирующим стереоэлектронным эффектом энзимного аддукта, обусловленным N-метилированием [146].

Анализ структур ингибиторов MAO-B — производных диазогетероциклов позволил идентифицировать фармакофоры (LXIV, LXV), обуславливающие данный вид активности.

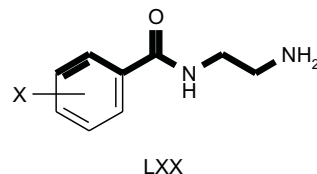


Фармакофор LXV представляет собой простой эфир, где оксиметиленовая группа связывает два арильных остатка. Такая гибкая конструкция обеспечивает взаимодействие ароматических заместителей с гидрофобным фрагментом связующего центра рецептора, чем и объясняется высокая активность и селективность ингибиторов [108].

Основным представителем ингибиторов MAO-B ряда бензамида является лазабемид (темпиум, Ro 19-6327, Ro-16-6491, (N-(2-аминоэтил)-4-хлорбензамида гидрохлорид, LXVI) [147 – 149], который характеризуется более селективным действием, чем селегилин, разагилин, MDL-72974 и MDL-72145 [150]. Аналогичным действием обладают и его йодсодержащие аналоги — N-(2-аминоэтил)-2-хлор-4-йодбензамида гидрохлорид (LXVII) и N-(2-аминоэтил)-4-йодбензамид (LXVIII) [147, 148].



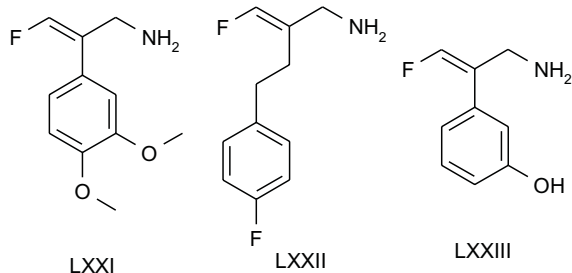
Производные бензамида известны как время-зависимые ингибиторы MAO-B. Фармакофором данной группы соединений является фрагмент (LXX).



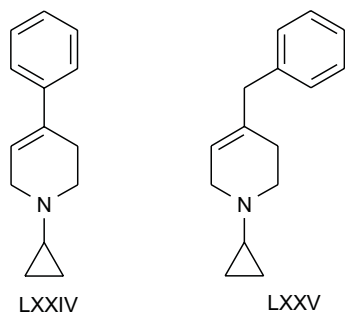
Ингибиторами MAO-B является также близкий по структуре к производным бензамида - аминоэтил 3-хлорбензиловый эфир (LXIX), содержащий фармакофор LXV [151].

К числу антагонистов MAO-B и MAO-A относятся (E)-3-фтораллиламины. Очень сильными и необратимыми ингибиторами MAO-B, подавляющими токсическое действие I, являются: (E)-2-(3',4'-диметоксифенил)-3-фтораллиламин (MDL-72145, LXXI) [150, 152 – 155] и (E)-2-(4-фторфенил)-3-фтораллиламин (MDL-72974, LXXII) [150, 152, 156, 157], характеризующиеся более специфическим действием, чем селегилин [158]. Предшественником ингибитора MAO-A является аминокислота E-β-фторметилена-*m*-тирозин, которая

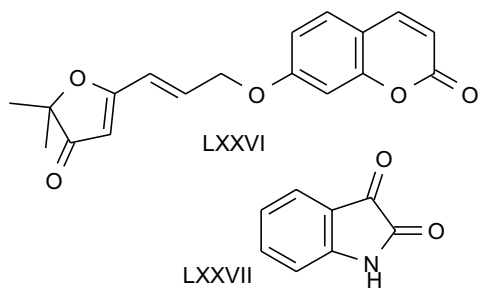
метаболизируется до фармакологически активного (Е)-2-(3'-гидроксифенил)-3-фтораллиламина (LXXIII) [152].



Аналогичные свойства проявляют и структурные аналоги I, содержащие циклопропильный фармакофор. К ним относятся 1-циклопропил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (LXXIV) и 4-бензил-1-циклопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (LXXV). Предполагается, что в организме циклопропильный фрагмент разрушается с образованием радикала, инактивирующего фермент за счет взаимодействия с флавином [159, 160].

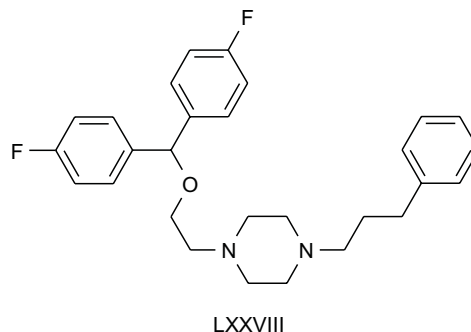


Из других групп химических соединений к ингибиторам MAO-B относятся производное кумарина (LXXVI) [161] и изатин (индол-2,3-дион, LXXVII) [162, 163].



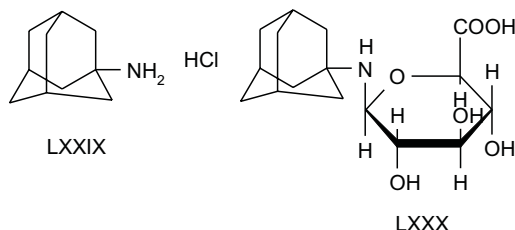
### 3.3. Средства, влияющие на высвобождение и захват дофамина

Существует предположение, что регулирование экстрацеллюлярного уровня дофамина более эффективно осуществляется за счет обратного захвата нейромедиатора, а не посредством метаболизма [164]. Поэтому целесообразным является поиск ингибиторов обратного захвата дофамина. Основным представителем соединений этого типа является вещество GBR-12909 (1-[2-[бис-(4-фторфенил)метокси]этил]-4-(3-фенилпропил)пиперазин, LXXVIII) [48, 165 – 168].



### 3.4. Средства, повышающие уровень дофамина

Данная группа веществ преимущественно представлена производными адамантана. Мидантан (амантадина гидрохлорид, симметрел, 1-аминоадамантана гидрохлорид, LXXIX) был вначале зарегистрирован как противовирусный препарат [114, 169], однако позже было выявлено противопаркинсоническое действие [170]. Установлено, что мидантан наиболее эффективен при ригидных и акинетических формах и меньше влияет на тремор [4, 171].



Мидантан стимулирует синтез и высвобождение дофамина, одновременно угнетая его обратный захват. Наряду с этим отмечают его m-холинолитическое действие и способность ингибировать глутаматные NMDA-рецепторы [4, 50, 113 – 115].

Мидантан значительно уступает леводопа по противопаркинсоническому действию, что ограничивает целесообразность его терапевтического применения [4]. Глюкуронид мидантана — глудантан (LXXX) — менее активен по сравнению с исходным соединением, но реже дает побочные эффекты [113].

## ЛИТЕРАТУРА

1. B. V. Manyam, *Mov. Disord.*, **5**(1), 47 – 48 (1990).
2. B. V. Manyam and J. R. Sanchez-Ramos, *Adv Neurol.*, **80**, 565 – 574 (1999).
3. J. W. Langston, *Neurotoxicology*, **23**(4 – 5), 443 – 450 (2002).
4. Е. И. Гусев, А. Б. Гехт, *Consilium Medicum*, **2**(2), 67 – 70 (2000).
5. B. S. Shastry, *Neurosci. Res.*, **41**(1), 5 – 12 (2001).
6. О. С. Левин, Н. В. Федорова, И. Г. Смоленцева, *Русс. мед. журн.*, **8**(15), 643 – 647 (2000).
7. H. Rajputa and S. Birdia, *Parkinsonism Related Disord.*, **3**(4), 175 – 186 (1997).
8. M. Drobni and E. Kura, *Brain Res. Bull.*, **53**(4), 425 – 430 (2000).
9. M. A. Collins and E. J. Neafsey, *Neurotoxicol. Teratol.*, **24**(5), 571 – 577 (2002).
10. D. A. Di Monte, M. Lavasani, and A. B. Manning-Bog, *Neurotoxicology*, **23**(4 – 5), 487 – 502 (2002).
11. J. C. Stoof, A. Winogrodzka, F. L. van Muiswinkel, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **375**(1 – 3), 75 – 86 (1999).

12. O. Caspi and C. Thomson, *Integrative Med.*, **2**(1), 37–42 (1999).
13. J. Najib, *Clin. Ther.*, **23**(6), 802–832 (2001).
14. В. К. Каменецкий, *Паркинсонизм*, Питер, Санкт-Петербург (2001).
15. M. Quik and J. M. Kulak, *NeuroToxicology*, **23**(4–5), 581–594 (2002).
16. M. Quik and G. Jeyarasasingam, *Eur. J. Pharmacol.*, **393**(1–3), 223–230 (2000).
17. S. Bharath, M. Hsu, D. Kaur, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **64**(5–6), 1037–1048 (2002).
18. D. A. Di Monte, *Clin. Neurosci. Res.*, **1**(6), 419–426 (2001).
19. J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, P. C. Sharpe, et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **18**(5), 156–163 (1997).
20. T. Fukuda, *Neuropathology*, **21**(4), 323–332 (2001).
21. D. J. Cordato, D. K. Y. Chan, *J. Clin. Neurosci.*, **11**(2), 119–123 (2004).
22. A. Menegon, P. G. Board, A. C. Blackburn, et al., *Lancet*, **352**(9137), 1344–1346 (1998).
23. G. Bringmann, R. Bruckner, M. Munchbach, et al., *Fourth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-4)*, www.mdpi.org / ecsoc-4.htm (2000).
24. G. L. Piccinin, M. Piccirilli, G. Finali, et al., *Riv. Neurol.*, **59**(3), 103–107 (1989).
25. M. Sandler, J. Willoughby, V. Glover, et al., *J. Neural. Transm. Suppl.*, **25**, 35–43 (1987).
26. P. Riederer, P. Foley, G. Bringmann, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **442**(1–2), 1–16 (2002).
27. P. Jenner, *Parkinsonism RelateDisord.*, **5**(4), 173–177 (1999).
28. P. T. Lansbury and A. Brice, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **14**(5), 653–660 (2002).
29. A. M. Lozano, A. E. Lang, W. D. Hutchison, et al., *Curr. Opin. Neurobiol.*, **8**(6), 783–790 (1998).
30. S. G. Speciale, *Neurotoxicol. Teratol.*, **24**(5), 607–620 (2002).
31. D. A. Gearhart, M. A. Collins, J. M. Lee, et al., *Neurobiol. Dis.*, **7**(3), 201–211 (2000).
32. R. Soto-Otero, E. Mindez-Ilvarez, R. Riguera-Vega, et al., *Brain Res.*, **802**(1–2), 155–162 (1998).
33. G. Bringmann, D. Feineis, R. God, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**(7), 2207–2214 (2002).
34. R. G. Booth, A. Trevor, T. P. Singer, et al., *J. Med. Chem.*, **32**(2), 473–477 (1989).
35. Yukihiko Akao, Wakako Maruyama, Hong Yi, et al., *Neurosci. Lett.*, **326**(2), 105–108 (2002).
36. B. Janetzky, R. God, G. Bringmann, et al., *J. Neural. Transm. Suppl.*, **46**, 265–273 (1995).
37. R. Soto-Otero, E. Mendez-Alvarez, I. Sanchez-Sellero, et al., *Neurosci. Lett.*, **298**(3), 187–190 (2001).
38. A. Moser, J. Scholz, F. Nobbe, et al., *J. Neurol. Sci.*, **131**(2), 183–189 (1995).
39. W. Maruyama, T. Abe, H. Tohgi, et al., *Neurosci. Lett.*, **262**(1), 13–16 (1999).
40. A. F. Miranda, R. J. Boegman, R. J. Beninger, et al., *Neuroscience*, **78**(4), 967–975 (1997).
41. В. Н. Шток, О. С. Левин, Н. В. Федорова, *Экстрапирамидные расстройства: классификация, терминология, диагностика, лечение*, Медицинское информационное агентство, Москва (2002).
42. S. Hunot, A. Hartmann, and E. C. Hirsch, *Clin. Neurosci. Res.*, **1**(6), 434–443 (2001).
43. Yi He, Wei-Dong Le, and Stanley H. Appel, *Exp. Neurol.*, **176**(2), 322–327 (2002).
44. Y. Itzhak, D. Mash, S. H. Zhang, et al., *Mol. Pharmacol.*, **39**(3), 385–393 (1991).
45. S. Parkin, D. Nandi, N. Giladi, et al., *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, **77**(1–4), 72 (2001).
46. A. Williams and R. Waring, *Br. J. Hosp. Med.*, **49**(10), 716–719 (1993).
47. Toshiharu Nagatsu, *Neurosci. Res.*, **29**(2), 99–111 (1997).
48. J. A. Wilson, T. J. Doyle, and Y. S. Lau, *Neurosci. Lett.*, **108**(1–2), 218 (1990).
49. G. T. Liberatore, V. Jackson-Lewis, S. Vukosavic, et al., *Nat. Med.*, **5**(12), 1403–1409 (1999).
50. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР МЕДИЦИНА, Москва (1999), сс. 202–208.
51. K. W. Lange, P. A. Löschnann, E. Sofic, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **348**(6), 586–592 (1993).
52. M. Goulet and B. K. Madras, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**(2), 714–724 (2000).
53. E. Grinblatt, S. Mandel, G. Maor, et al., *J. Neurochem.*, **77**(1), 146–156 (2001).
54. I. Kurkowska-Jastrzebska, M. Babiuch, I. Joniec, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **2**(8), 1213–1218 (2002).
55. A. Czlonkowska, M. Kohutnicka, I. Kurkowska-Jastrzebska, et al., *Neurodegeneration.*, **5**(2), 137–143 (1996).
56. M. Gerlach, P. Riederer, H. Przuntek, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **208**(4), 273–286 (1991).
57. J. A. Wilson, J. S. Wilson, and F. F. Weight, *Brain. Res.*, **425**(2), 376–379 (1987).
58. I. J. Kopin and S. P. Markey, *Annu. Rev. Neurosci.*, **11**, 81–96 (1988).
59. Y. Hirata, H. Sugimura, H. Takei, et al., *Brain. Res.*, **397**(2), 341–344 (1986).
60. K. F. Tipton, J. M. McCrodden, and M. B. Youdim, *Biochem. J.*, **240**(2), 379–383 (1986).
61. Y. Singh, R. Bhatnagar, G. S. Sidhu, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **271**(1), 217–222 (1989).
62. E.-S. Y. Lee and C. G. Charlton, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **70**(1), 105–114 (2001).
63. O. M. Adeyemo, M. B. Youdim, S. P. Markey, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **240**(2–3), 185–193 (1993).
64. B. G. Gold and J. G. Nutt, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2**(1), 82–86 (2002).
65. J. N. Chacon and T. G. Truscott, *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.*, **11**(3–4), 261–267 (1991).
66. T. D. Buckman, R. Chang, M. S. Sutphin, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **151**(2), 897–904 (1988).
67. M. Sedelis, K. Hofele, G. W. Auburger, et al., *Behav. Genet.*, **30**(3), 171–182 (2000).
68. Р. А. Садеков, А. М. Вейн, *Лечение паркинсонизма*, Медицинское информационное агентство, Москва (2001), сс. 11–57.
69. M. A. Collins, *Parkinsonism Related Disord.*, **8**(6), 417–422 (2002).
70. H. Mochizuki, H. Hayakawa, M. Migita, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(19), 10918–10923 (2001).
71. R. F. Villa, R. Arnaboldi, B. Ghigini, et al., *Neurochem. Res.*, **17**(11), 1147–1154 (1992).
72. A. Mouatt-Prigent, J. O. Karlsson, Y. Agid, et al., *Neurosci.*, **73**(4), 979–987 (1996).
73. Taotao Wei, Chang Chen, Jingwu Hou, et al., *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Mol. Cell Res.*, **1498**(1), 72–79 (2000).
74. Y. Muramatsu, R. Kurosaki, T. Mikami, et al., *Metab. Brain Dis.*, **17**(3), 169–182 (2002).
75. C. Piffl, G. Schingnitz, and O. Hornykiewicz, *Neuroscience*, **44**(3), 591–605 (1991).
76. H. Przuntek, H. Russ, K. Henning, et al., *Life Sci.*, **37**(13), 1195–1200 (1985).
77. O. Pastoris, M. Dossena, P. Forpa, et al., *Pharmacol. Res.*, **31**(6), 361–369 (1995).
78. Kazuo Matsubar, Tomoko Senda, Takashi Uezono, et al., *Neurosci. Lett.*, **302**(2–3), 65–68 (2001).
79. З. Гауптман, Ю. Грефе, Х. Ремане, *Органическая химия*, Химия, Москва (1979).
80. A. Pinna, C. Corsi, A. R. Carta, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **446**(1–3), 75–82 (2002).
81. Xue-Xiang Zhang, Zi-Tao Zhu, and Guo-Zhang Jin, *Life Sci.*, **63**(7), 537–544 (1998).
82. D. S. Bhakuni, S. Gupta, and S. Jain, *Tetrahedron*, **39**(23), 4003–4010 (1983).
83. Takahiro Yamakawa and Shigeru Ohta, *Neurosci. Lett.*, **259**(3), 157–160 (1999).

84. M. Gerlach, Ai-Ying Xiao, C. Heim, et al., *Neurosci. Lett.*, **257**(1), 17 – 20 (1998).
85. L. Jost, N. Beuscher, T. Zimmermann, et al., *Arzneim. Forsch.*, **48**(1), 1 – 5 (1998).
86. M. A. Collins, E. J. Neafsey, in: A. Storch, M. A. Collins (eds.), *Neurotoxic Factors in Parkinson's Disease and Related Disorders*, Kluwer-Plenum Publishers, New-York, (2001), pp. 115 – 130.
87. Kazuo Matsubara, Tomoko Senda, Takashi Uezono, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **348**(1), 77 – 84 (1998).
88. D. A. Gearhart, E. J. Neafsey, and M. A. Collins, *Neurochem. Int.*, **40**(7), 611 – 620 (2000).
89. D. A. Gearhart, E. J. Neafsey, and M. A. Collins, *Neurochem. Res.*, **22**(2), 113 – 121 (1997).
90. G. Bringmann, D. Feineis, R. Bruckner, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **8**(6), 1467 – 1478(2000).
91. G. Bringmann, M. Munchbach, D. Feineis, et al., *Neurosci. Lett.*, **304**(1 – 2), 41 – 44 (2001).
92. В. Г. Башкагова, *Материалы VI Международ. конф., Биоантиоксидант*, Москва (2002), сс. 62 – 63.
93. В. З. Ланкин, *Материалы VI Международ. конф., Биоантиоксидант*, Москва (2002), сс. 341 – 343.
94. M. Ebad, S. K. Srinivasan, and M. D. Baxi, *Prog. Neurobiol.*, **48**(1), 1 – 19 (1996).
95. S. P. Thong and F. Watt, *Nucl. Instruments and Methods in Physics Res. Section B: Beam Interactions with Materials and Atom.*, **158**(1 – 4), 741 – 749 (1999).
96. J. A. Temlett, J. P. Landsberg, F. Watt, et al., *J. Neurochem.*, **62**(1), 143 – 146 (1994).
97. B. T. Chen, M. V. Avshalumov, et al., *J. Neurophysiol.*, **87**(2), 1155 – 1158 (2002).
98. J. N. Joyce, H. L. Ryoo, T. B. Beach, et al., *Brain Res.*, **955**, 138 – 152 (2002).
99. B. Drukarch, F. L. van Muiswinkel, *Biochem. Pharmacol.*, **59**(9), 1023 – 1031 (2000).
100. L. Zou, J. Jankovic, D. B. Rowea, et al., *Life Sci.*, **64**(15), 1275 – 1285 (1999).
101. J. S. K. Han and A. Y. Sun, *Free Radical Biol. Med.*, **25**(4 – 5), 512 – 518 (1998).
102. C. A. Colton, F. Pagan, J. Snell, et al., *Exp. Neurol.*, **132**(1), 54 – 61 (1995).
103. G. Di Chiara, M. Morelli, E. Acquaset, et al., *Arzneim. Forsch.*, **42**(22), 231 – 237 (1992).
104. М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, **10**(7), 3 – 11 (1976).
105. C. Missale, S. R. Nash, S. W. Robinson, et al., *Physiol. Rev.*, **78**(1), 189 – 225 (1998).
106. G. Emilien, J.-M. Maloteaux, M. Geurts, et al., *Pharmacol. Ther.*, **84**(2), 133 – 156 (1999).
107. Gilles Klopman, Aleksandr Sedykh, *BMC Pharmacology*, 2:8 (2002), <http://www.biomedcentral.com/1471-2210/2/8>.
108. Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев (ред.), *Гистология (введение в патологию)*, ГЭОТАР, Москва (1997).
109. G. L. Patrick, *An introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press, New York (2001).
110. A. Lledo, *Parkinsonism Related Disord.*, **7**(1), 51 – 58 (2000).
111. A. Naapalinn and I.-B. Linden, *J. Neurol. Sci.*, **150**(1), S262 (1997).
112. Taizo Nakazato, Akitane Akiyama, *Brain Res.*, **930**(1 – 2), 134 – 142 (2002).
113. В. Н. Шток, Н. В. Федорова, *Русс. мед. журн.*, **6**(13), 4 – 10 (1998).
114. Р. Г. Боряян, *Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология*, Медицинское информационное агентство, Москва (2000), сс. 117 – 141.
115. Е. А. Широков, *Русс. мед. журн.*, **9**(7 – 8), 328 – 330 (2001).
116. R. J. Carey, Huiliang Dai, M. Pinheiro-Carrera, et al., *Biol. Psychiatry*, **38**(10), 669 – 676 (1995).
117. V. Henry, S. H. Fox, A. R. Crossman, et al., *Exp. Neurol.*, **171**(1), 139 – 146 (2001).
118. G. J. Fici, H. Wu, P. F. Von Voigtlander, et al., *Life Sci.*, **60**(18), 1597 – 1603 (1997).
119. J. D. Oh, P. Del Dotto, and T. N. Chase, *Neurosci. Lett.*, **228**(1), 5 – 8 (1997).
120. V. Bonifati and G. Meco, *Pharmacol. Ther.*, **81**(1), 1 – 36 (1999).
121. J.-L. Moreau, M. Fava, F. Jenck, et al., *Biol. Psychiatry*, **42**(1), 40S (1997).
122. J. Leppanen, E. Wegelius, T. Nevalainen, et al., *J. Mol. Struct.*, **562**(1 – 3), 129 – 136 (2001).
123. D. A. Learmonth, M. A. Vieira-Coelho, J. Benes, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(3), 685 – 695 (2002).
124. W. G. Ondo, C. Hunter, K. D. Vuong, et al., *Parkinsonism Related Disord.*, **6**(4), 237 – 240 (2000).
125. E. Nissinen, P. Kaheinen, K. E. Penttila, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **340**(2 – 3), 287 – 294 (1997).
126. P. Lautala, M. Kivimaa, H. Salomies, et al., *Pharm. Res.*, **14**(10), 1444 – 1448 (1997).
127. A. Parada, A. I. Loureiro, M. A. Vieira-Coelho, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **420**(1), 27 – 32 (2001).
128. M. Yamada, H. Yasuhara, *Neurotoxicol.*, **85**(1 – 2), 215 – 221 (2004).
129. M. Strolin Benedetti and P. Dostert, *J. Neural. Transm. Suppl.*, **23**, 103 – 119 (1987).
130. J. Vetulani, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **6**(1), S1 (1996).
131. V. Perez and M. Unzet, *Neurochem. Int.*, **42**(3), 221 – 229 (2003).
132. R. W. Fuller, S. K. Hemrick-Luecke, and K. W. Perry, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **247**(2), 531 – 535 (1988).
133. B. Cutillas, S. Ambrosio, and M. Unzet, *Neurosci. Lett.*, **329**(2), 165 – 168 (2002).
134. M. B. Youdim and M. Weinstock, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **21**(6), 555 – 573 (2001).
135. J. M. Rabey, I. Sagi, M. Huberman, et al., *Clin. Neuropharmacol.*, **23**(6), 324 – 330 (2000).
136. A. Kupsch, *Curr. Opin. Investig. Drugs.*, **3**(5), 794 – 797 (2002).
137. P. Riederer and M. B. Youdim, *J. Neurochem.*, **46**(5), 1359 – 1365 (1986).
138. A. Kalir, A. Sabbagh, and M. B. Youdim, *Br. J. Pharmacol.*, **73**(1), 55 – 64 (1981).
139. Z. Speiser, R. Levy, and S. Cohen, *J. Neural. Transm. Suppl.*, **52**, 287 – 300 (1998).
140. J. P. Finberg and M. B. Youdim, *Br. J. Pharmacol.*, **85**(2), 541 – 546 (1985).
141. J. Wouters, F. Ooms, S. Jegham, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **32**(9), 721 – 730 (1997).
142. F. Ooms, R. Frédérick, F. Durant, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**(1), 69 – 73 (2003).
143. F. Mann, F. Chimenti, A. Bolasco, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**(24), 3629 – 3633 (2002).
144. L. Lebreton, O. Curet, S. Gueddari, et al., *J. Med. Chem.*, **38**(24), 4786 – 4792 (1995).
145. J. Matsumoto, T. Takahashi, M. Agata, et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, **65**(1), 51 – 57 (1994).
146. Ch. Z. Ding and R. B. Silverman, *J. Med. Chem.*, **36**(23), 3606 – 3610 (1993).
147. Ohmomo Yoshiro, Murakami Katsuhiko, Hirata Masahiko, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(7), 1789 – 1792 (1992).
148. H. Raffi, S. Chalon, J.-E. Ombetta, et al., *Nucl. Med. Biol.*, **22**(5), 617 – 623 (1995).
149. L. D. Snell, J. Glanz, and B. Tabakoff, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **26**(7), 1105 – 1113 (2002).
150. S. Henriot, C. Kuhn, R. Kettler, et al., *J. Neural. Transm. Suppl.*, **41**, 321 – 325 (1994).
151. Ch. Z. Ding and R. B. Silverman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**(10), 2077 – 2078 (1993).
152. M. G. Palfreyman, I. A. McDonald, P. Bey, et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **12**(6), 967 – 987 (1988).

153. M. V. Kindt and R. E. Heikkila, *Life Sci.*, **38**(16), 1459 – 1462 (1986).
154. J. R. Fozard, M. G. Palfreyman, M. Robin, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **87**(1), 257 – 264 (1986).
155. S. Rose, M. Nomoto, E. A. Jackson, et al., *Neuropharmacology*, **28**(11), 1211 – 1216 (1989).
156. J. E. Sprague and D. E. Nichols, *Psychopharmacology (Berl.)*, **118**(3), 357 – 359 (1995).
157. K. T. Finnegan, *Mov. Disord.*, **8**(1), S14 – S19 (1993).
158. A. Clow, C. Freestone, E. Lewis, et al., *Neurosci. Lett.*, **164**(1 – 2), 41 – 43 (1993).
159. S. Kutt, A. Kalgutkar, and N. Castagnoli, *Chem. Res. Toxicol.*, **7**(6), 740 – 744 (1994).
160. L. Hall, S. Murray, K. Castagnoli, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **5**(5), 625 – 633 (1992).
161. A. Carotti, A. Carrieri, S. Chimichi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**(24), 3551 – 3555 (2002).
162. M. Minami, N. Hamaue, T. Endo, et al., *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, **114**(1), 186 – 191 (1999).
163. V. Glover, A. Medvedev, and M. Sandler, *Life Sci.*, **57**(22), 2073 – 2079 (1995).
164. E. A. Budygin, R. R. Gainetdinov, M. R. Kilpatrick, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **370**(2), 125 – 131 (1999).
165. R. B. Rothman and J. R. Glowa, *Mol. Neurobiol.*, **11**(1 – 3), 1 – 19 (1995).
166. U. Sogaard, J. Michalow, B. Butler, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **5**(4), 237 – 251 (1990).
167. H. Tsukada, N. Harada, S. Nishiyama, et al., *Brain Res.*, **860**(1 – 2), 141 – 148 (2000).
168. C. W. Schindler and G. N. Carmona, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **72**(4), 857 – 863 (2002).
169. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Новая Волна, Москва (2000).
170. G. G. Trib, Ch. Woumber, V. Schoumnborn, et al., *Exp. Gerontology*, **36**(10), 1761 – 1771 (2001).
171. A. S. Kadykov, *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, **76**, 174 – 178 (1976).

Поступила 11.05.04

## NEUROTOXINS AND MEDICINALS FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE. PART I: NEUROTOXINS, LEVODOPA AND DRUGS INFLUENCING DOPAMINE METABOLISM

M. G. Kadieva<sup>1</sup>, E. T. Oganesyanyan<sup>2</sup>, and S. Kh. Mutsueva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Ossetian State University, Vladikavkaz, North Ossetia, Russia;

<sup>2</sup> Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, Russia

This is the first part of a review devoted to xenobiotics contributing to the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) and antiparkinsonian agents. Experimental and epidemiological evidence indicates that neurotoxins, in particular, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) can induce the degeneracy of dopamine neurons in substantia nigra. Levodopa, a dopamine precursor and the key drug for the treatment of PD, is associated with numerous side effects. For this reason, it is expedient to study and develop (i) enzyme inhibitors capable of converting dopamine and levodopa and (ii) agents influencing the release and trapping of dopamine.