



УДК 616.858:541.69

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЭТИОЛОГИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА¹

© 2021 г. А. В. Лаврова*, #, Н. М. Грецкая*, В. В. Безуглов*

**ФГБУН “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10*

Поступила в редакцию 02.03.2021 г.

После доработки 15.03.2021 г.

Принята к публикации 19.03.2021 г.

Этиология болезни Паркинсона окончательно не установлена. Однако известно, что ключевой фактор, инициирующий и ускоряющий нейродегенерацию, — окислительный стресс. Отсутствие четкого понимания этиологии заболевания и отложенная манифестация симптомов болезни осложняют проведение профилактики и разработку препаратов для этиотропной терапии болезни Паркинсона. Тем не менее современная медицина способна поддерживать уровень качества жизни пациента, осуществляя симптоматическое лечение препаратами, повышающими уровень дофамина и тем самым устраняющими моторные симптомы болезни. В данной статье рассматриваются механизмы окислительного стресса в дофаминергических нейронах, приводится обзор современных средств для терапии болезни Паркинсона, поддерживающих уровень дофамина в синапсах, а также предлагается перспективный подход, направленный на устранение окислительного стресса в клетках дофаминергической системы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминергическая система, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, леводопа, дофаминовый транспортер, агонисты дофамина, ингибиторы обратного захвата дофамина

DOI: 10.31857/S0132342321050304

ВВЕДЕНИЕ

По разным оценкам, количество пациентов с болезнью Паркинсона в мире колеблется в диапазоне 5–35 новых случаев на 100 тыс. человек в год.

¹ Статья публикуется по материалам доклада, представленного на конференции “Липиды 2021” 11–13 октября 2021 г.).

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона; ЭТЦ — электрон-транспортная цепь; ААДС — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; ARE — элемент антиоксидантного ответа; СА — катехоламины; СЛ — кардиолипин; СОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; ДА — дофамин; ДАQ — дофамин-хинон; ДАТ — транспортер дофамина; НМОХ-1 — гемоксигеназа-1; 4-ННЕ — 4-гидроксинонелаль; 5-НТ — 5-гидрокситриптамин (серотонин); НВА — гомованилиновая кислота; Keap1 — Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; L-DOPA — 3,4-дигидроксифенилаланин (леводопа); MAO — моноаминоксидаза; МРТР — 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; NADH — восстановленная форма никотинамидаденидинуклеотида; NE — норадреналин; NET — транспортер норадреналина; 6-OHDA — 6-гидроксидофамин; PGC-1 α — коактиватор-1 α гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом; PKC — протеинкиназа C; ROS — активные формы кислорода; SAR — взаимосвязь структура–активность; SERT — транспортер серотонина; SOD — супероксиддисмутаза; TH — тирозингидроксилаза; TLCL — тетралинолеилкардиолипин; VMAT2 — везикулярный транспортер моноаминов 2.

Автор для связи: (тел. +7 (495) 330-65-92; эл. почта: alinalavrova1@gmail.com).

Как правило, болезнь Паркинсона редко встречается у пациентов в возрасте до 50 лет [1], однако в группах 60–90 лет количество пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона увеличивается в 5–10 раз [1–3]. Согласно прогнозам, число людей с болезнью Паркинсона удвоится к 2030 г. [4]. Предполагается, что число зарегистрированных случаев болезни Паркинсона увеличилось в связи с распространением и улучшением медицинского обслуживания и, как следствие, увеличением продолжительности жизни [5].

Этиология болезни Паркинсона остается неизвестной, хотя установлено, что ключевой фактор, инициирующий и ускоряющий нейродегенерацию, — окислительный стресс. Эпидемиологические исследования указывают на генетическую предрасположенность в сочетании с негативным действием окружающей среды как факторов риска возникновения спорадического типа болезни Паркинсона. Например, заболеваемость болезнью Паркинсона значительно выше у людей, подвергавшихся воздействию пестицидов или получивших черепно-мозговые травмы, и при этом ниже у потребителей кофеина и табака [6].

Особенность развития болезни Паркинсона состоит в том, что в течение длительного времени

у пациента не наблюдается никаких симптомов болезни, что связывают с компенсаторными механизмами мозга [7]. Течение болезни Паркинсона характеризуют два типа симптомов: моторные и немоторные. Именно появление первых моторных симптомов (тремора, гипокинезии, мышечной ригидности, постуральной неустойчивости) дает основания для постановки диагноза. К этому времени, по разным оценкам, гибнет 60–80% дофаминергических нейронов черной субстанции, что вызывает недостаток дофамина в синапсах [8].

Отсутствие четкого понимания этиологии заболевания и отсроченное проявление симптомов болезни не позволяют разработать профилактические меры и препараты для этиотропной терапии болезни Паркинсона. Тем не менее современная медицина способна поддерживать уровень качества жизни пациента, осуществляя симптоматическое лечение препаратами, повышающими уровень дофамина и тем самым устраняющими моторные симптомы болезни [8].

В данном обзоре рассматриваются механизмы окислительного стресса в дофаминергических нейронах, а также перспективные подходы к те-

рапии болезни Паркинсона, направленные на поддержание уровня дофамина и устранение окислительного стресса в клетках дофаминергической системы.

БИОСИНТЕЗ И ДЕГРАДАЦИЯ ДОФАМИНА

Классический путь биосинтеза дофамина (DA) был установлен в 1939 г. [9]. Двухэтапный биосинтез DA происходит в цитозоле катехоламинергических нейронов и начинается с гидроксирования L-тирозина по фенольному кольцу при участии тирозингидроксилазы (TH) с образованием L-DOPA. L-DOPA затем декарбоксилируется до DA с помощью декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC, также известной как L-DOPA-декарбоксилаза). Помимо этого классического пути биосинтеза было показано, что опосредованный цитохромом P450 путь существует у крыс *in vivo* (схема 1) [10, 11]. На этом пути декарбоксилирование предшествует гидроксированию, поэтому тирозин декарбоксилируется до тирамина, который затем может гидроксироваться белками CYP2D.

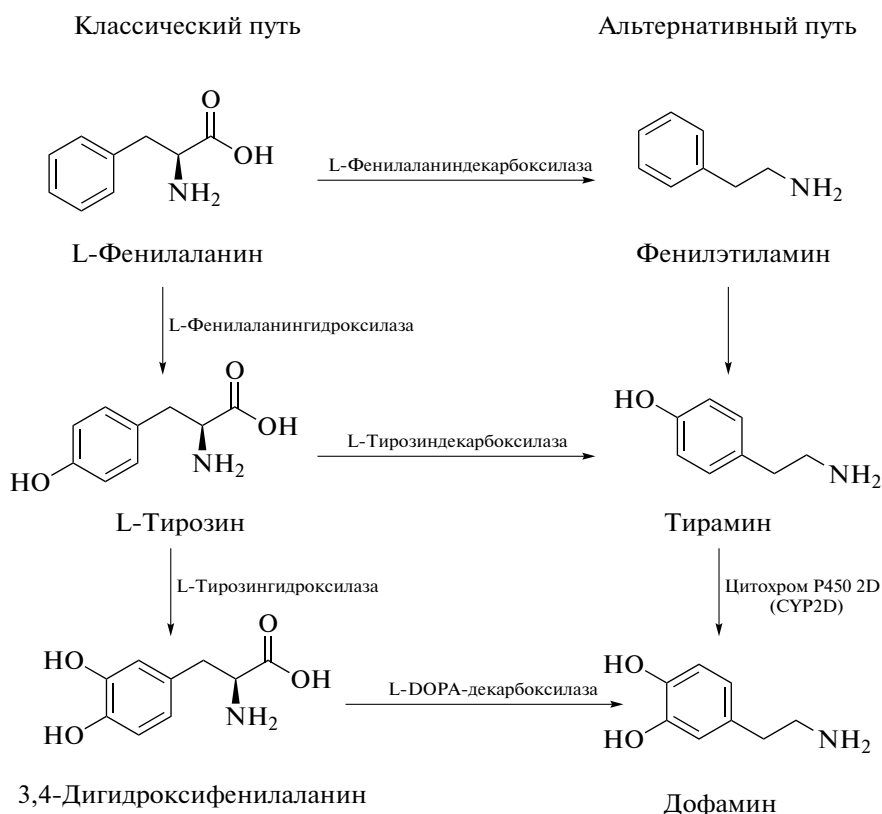


Схема 1. Классический и альтернативный пути биосинтеза дофамина в нейронах мозга [11].

Хотя вклад Cyp2D-опосредованного пути синтеза DA, по-видимому, невелик, он может стать важным в определенных условиях. Другой воз-

можный путь биосинтеза DA – катализируемое тирозингидроксилазой гидроксирование тирозина и последующее поглощение L-DOPA ка-

техоламинергическими нейронами. Тирозиназа обычно участвует в биосинтезе периферических эумеланинов и феомеланинов [12], а у ТН-отрицательных мышечных этот путь — основной источник катехоламинов (CA). Тем не менее у мышечных альбиносов, лишенных тирозиназы, все еще, по-видимому, есть некоторый источник CA [13]. Неясно, производится ли этот оставшийся DA по пути Суp2D или все же существуют другие механизмы.

В катехоламинергических нейронах DA депонируется в синаптических везикулах посредством вторичного активного транспорта через везикулярный транспортер моноаминов 2 (VMAT2) [14]. Внутри этих везикул DA, склонный к окислению, стабилизируется слабокислым pH [15], что предотвращает окислительный стресс в цитозоле [16]. Окислительный стресс в дальнейшем сводится к минимуму благодаря ассоциации биосинтетических ферментов DA и AADC с VMAT2 [17].

Высвобождение DA в синаптическую щель происходит в результате экзоцитоза. DA попадает в синапс, связывается и активирует DA-рецепторы [18]. После того, как на постсинаптическом нейроне возникает потенциал действия, молекулы DA диссоциируют от своих рецепторов и поглощаются обратно в пресинаптическую клетку посредством обратного захвата, опосредованного

переносчиком дофамина (DAT) [19]. Вернувшись в цитозоль, дофамин может либо расщепляться моноаминоксидазой, либо повторно упаковываться в везикулы с помощью VMAT2, что делает его доступным для последующего высвобождения [20].

В деградации DA участвуют моноаминоксидазы типа А и В, альдегиддегидрогеназа и катехол-*O*-метилтрансфераза (схема 2). Моноаминоксидаза MAO-B катализирует дезаминирование дофамина и последующее окисление, что приводит к образованию 3,4-гидроксифенилацетальдегида (DOPAL). На втором этапе фермент альдегиддегидрогеназа (AD) катализирует образование 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC), метилирование которой по 3-гидроксигруппе приводит к образованию гомованилиновой кислоты (HVA) [21]. Поскольку HVA — основной продукт метаболизма дофамина, а ее концентрация в физиологических жидкостях организма находится в прямой корреляции с уровнем дофамина, предлагается использовать измерение концентрации HVA в спинномозговой жидкости для определения стадии болезни Паркинсона и для мониторинга эффективности фармакологической терапии заболевания [22].



Схема 2. Деградация дофамина происходит при последовательном действии ферментов моноаминоксидазы (MAO), альдегиддегидрогеназы (AD) и катехол-*O*-метилтрансферазы (COMT). DOPAL — 3,4-гидроксифенилацетальдегид; DOPAC — 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота; HVA — гомованилиновая кислота [21].

БЕЛОК-ПЕРЕНОСЧИК ДОФАМИНА (DAT)

Структура и функция DAT. Белок плазматической мембраны DAT, ответственный за обратный захват DA из внеклеточного пространства, — ключевой регулятор дофаминергической нейротрансмиссии в ЦНС млекопитающих [19, 23]. Несмотря на то, что существуют ферменты, осуществляющие деградацию дофамина, DAT-опосредованный транспорт выступает основным механизмом выведения дофамина из внеклеточного пространства [24, 25]. Кроме того, именно транспорт через DAT формирует временную и пространственную динамику действия DA на постсинаптические рецепторы [26, 27].

DAT впервые секвенировали и клонировали в 1991 г. [28, 29]. DAT — высококонсервативный для млекопитающих белок семейства Na⁺, Cl⁻-зависимых транспортеров растворенных веществ (SLC6). Кристаллическая структура DAT человека до сих пор не получена, однако удалось закристаллизовать близкородственный бактериальный переносчик лейцина. Долгое время он был основ-

ным источником для структурно-функциональных моделей DAT, пока не получили структуру транспортера *Drosophila melanogaster* — dDAT. Эти исследования позволили выявить несколько сайтов связывания лекарств, среди которых — кокаин и антидепрессанты [30, 31].

Длина белка DAT человека составляет 620 а.о., которые упорядочены в 12 трансмембранных доменов. N- и C-концевые регуляторные домены расположены в цитоплазме клетки и служат первичными областями для посттрансляционных модификаций DAT и белковых взаимодействий в цитоплазматическом пространстве [32].

На структуре dDAT показано, что домены 1–5 и 6–10, так называемый LeuT-фолд, образуют две группы псевдосимметричных доменов, которые транспортируют DA через лиганд-связывающее ядро, образованное трансмембранными областями 1, 3, 6 и 8 [29, 33]. Эти домены связаны DA и его ионными носителями, Na⁺ и Cl⁻, для облегчения транспорта через мембрану [31]. Общепринятая модель функционирования DAT предполага-

ет, что DA переносится через плазматическую мембрану в результате перехода конформаций DAT от обращенной наружу к обращенной внутрь, что обусловлено симпортом Na^+ и Cl^- вдоль их градиентов концентрации [34]. Этот процесс инициируется одной молекулой DA, связывающейся в кармане, образованном трансмембранными доменами 1, 3, 6 и 8. Связывание двух ионов Na^+ и одного иона Cl^- с этим карманом вызывает конформационное изменение DAT от наружной стороны к внутренней, высвобождая DA, ионы Na^+ и Cl^- в цитоплазму.

Высвобождение субстрата возвращает конформацию DAT от обращенной внутрь к обращенной наружу. В этой модели DA стехиометрически переносится через мембрану, транспорт сильно зависит от концентрации внеклеточного Na^+ [35]. DAT создает сложный электрогенный ток, связанный с транспортом субстрата, когда Na^+ и Cl^- перемещаются в клетку вдоль градиентов их концентрации. В дополнение к стехиометрическому току, вызываемому транспортом субстрата, перенос субстрата также создает анионный ток, что приводит к более значительному, чем ожидалось, движению заряда [36]. В основе транспорта субстрата DAT имеет небольшой ток утечки, который неселективно транспортирует катионы и блокируется как субстратами, так и ингибиторами захвата (например, кокаином). Эти опосредованные и неопосредованные дофамином токи напрямую изменяют возбудимость мембраны и могут влиять на высвобождение DA [36, 37]. Предполагается, что данная особенность также играет роль в индуцированном стимулятором (например, амфетамином) оттоке DA через DAT [38]. Усиление или ухудшение свойств DAT как ионного канала может использоваться для разработки уникального способа управления дофаминергическим мембранным потенциалом, однако эти особенности регуляции и функционирования DAT еще недостаточно исследованы.

Регуляция миграции DAT. Локализованный в плазматической мембране DAT подвержен сложным механизмам регуляции. Белок постоянно перемещается из внутриклеточного пространства в мембрану клетки и обратно, и некоторые экзогенные и эндогенные агенты могут оказывать влияние на этот процесс. В частности, было показано, что амфетамины вызывают интернализацию транспортера, о чем свидетельствует снижение активности DAT [39–41]. Воздействие кокаина, напротив, усиливает поверхностную экспрессию DAT в культуре клеток НЕК [42], а также у хронических потребителей кокаина [43].

Также имеются данные, свидетельствующие о том, что активация рецепторов D2 и D3 связана с изменениями уровня мембранного DAT [44, 45], что дает основание предположить возможность

регулирования миграции DAT самим эндогенным агонистом, т.е. DA. Кроме того, киназы, осуществляющие фосфорилирование белковой молекулы, напрямую или косвенно регулируют миграцию DAT. Например, β -изоформа протеинкиназы C (PKC) опосредует некоторые механизмы эндоцитоза, индуцированные амфетаминами, D2-рецепторами и фторболовыми эфирами [45–47]. Следует отметить, что амфетамины индуцируют эндоцитоз DAT как через PKC-зависимые, так и PKC-независимые механизмы. Некоторые данные указывают на то, что вызванная PKC интернализация DAT опосредована внутриклеточным белком клатрином – компонентом оболочки окаймленных пузырьков, образующихся при эндоцитозе [48, 49]. PKC-зависимый эндоцитоз может инициироваться фосфорилированием или убиквитилированием по N-концевым остаткам, что способствует более высоким скоростям деградации [50–52].

Другие киназы, напрямую или опосредованно взаимодействующие с DAT, запускают митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), ингибирование которой приводит к снижению содержания DAT в клеточной мембране клеток НЕК, и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI-3-K), ингибирование которой также приводит к интернализации DAT [53, 54]. Опосредованное D2-рецептором регулирование миграции DAT также чувствительно к ингибированию MAPK [55]. Хотя было показано, что богатые холестерином и липидами мембранные рафты регулируют перераспределение DAT на клеточной поверхности, роль мембранного белка флотиллина-1, участвующего в процессе эндоцитоза, в отношении регуляции миграции DAT выяснена не до конца [56–58]. Направленная миграция DAT примерно одинакова для липидных рафтов и нерафтовых доменов мембраны [56], а важность холестерина в кинетической регуляции DAT подразумевает, что могут существовать механизмы, которые направляют DAT в богатые холестерином мембранные домены или из них. Также важно, что мембранный потенциал может регулировать миграцию DAT [36, 59]. Таким образом, эти исследования показывают, что на уровень экспрессии DAT, а следовательно, и на дофаминергический тонус, влияют внеклеточная передача сигналов, метаболизм холестерина и мембранный потенциал.

Дофаминергическая система задействована в различных нейробиологических процессах, включая развитие лекарственной зависимости [60, 61], появление мотивации [62], эмоциональное возбуждение [63, 64] и развитие моторных дисфункций [64], поэтому знания об особенностях функционирования и регуляции DAT, который выступает ключевым игроком дофаминергической системы, чрезвычайно важны для создания новых терапевтически активных соединений, а для терапии болезни Паркинсона DAT – новая перспек-

тивная мишень. В настоящее время ведется активный поиск новых селективных ингибиторов обратного захвата DA для поддержания физиологического уровня дофамина в синапсах, а также рассматривается возможность создания нацеленных на DAT препаратов для замедления развития патологических процессов, протекающих в дофаминергических нейронах при болезни Паркинсона [65–68].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Патологические признаки болезни Паркинсона.

Характерные особенности болезни Паркинсона – дегенерация дофаминергических нейронов в области черной субстанции, а также накопление внутриклеточного белка (α -синуклеина).

На ранней стадии заболевания дегенерация дофаминергических нейронов ограничена вентролатеральной областью черной субстанции с относительным сохранением других дофаминергических нейронов [69, 70]. Однако на конечной стадии заболевания дегенерации подвергаются остальные нейроны среднего мозга. Кроме того, было показано, что при манифестации первых внешних симптомов заболевания потеря дофаминергических нейронов составляет 60–80%, что также свидетельствует о том, что дегенерация в этой области начинается задолго до появления двигательных симптомов [71, 72].

Другой патологический признак болезни Паркинсона – отложение белка α -синуклеина в цитоплазме определенных нейронов в различных областях мозга [72]. Тельца Леви, которые в основном состоят из агрегированного α -синуклеина, были описаны более века назад [73]. Патология Леви первоначально возникает в холинергических и моноаминергических нейронах ствола мозга и в нейронах обонятельной системы, но также обнаруживается в лимбических и неокортикальных областях мозга по мере прогрессирования заболевания.

Гипотеза о том, что первые патологические агрегаты α -синуклеина образуются в кишечнике или периферической нервной системе (ПНС) и проникают в ЦНС по блуждающему нерву, не нашла строгого подтверждения или, во всяком случае, – не единственно верная, т.к. у небольшой части пациентов не была обнаружена патология в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва [73]. В работах [74, 75] предполагается, что по этиологии болезнь Паркинсона может быть разделена на два подтипа: ПНС-опосредованная и ЦНС-опосредованная.

Хотя наследственные формы составляют только 5–10% от всех случаев БП, их исследование позволило получить важную информацию о механизмах, лежащих в основе нейропатологии бо-

лезни Паркинсона. Некоторые из белков, кодируемых генами, ассоциированными с болезнью Паркинсона, участвуют в ряде молекулярных путей, которые при нарушении могут вызывать нейропатологию, которая напоминает спорадический вид болезни Паркинсона или не отличается от него. Кроме того, крупные исследования в области генома (GWAS) позволили выявить ряд генов, ассоциированных с БП, и обнаружить поражение некоторых из этих генов при спорадической форме болезни Паркинсона [76]. Среди них гены, которые отвечают за протеостаз α -синуклеина, митохондриальную функцию, окислительный стресс, гомеостаз кальция, транспорт аксонов и нейровоспаление.

В данной работе особое внимание уделено митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу как ключевым факторам дегенерации дофаминергических нейронов.

Митохондриальная дисфункция при болезни Паркинсона. Митохондрии – первичные внутриклеточные источники активных форм кислорода (ROS), уровень которых повышается в процессе старения [77]. Митохондриальная продукция АТФ усиливает нейрональную активность и поддерживает клеточный гомеостаз, который достигается за счет окислительного фосфорилирования в митохондриальной электрон-транспортной цепи (ЭТЦ).

Перенос электронов из комплексов I и III ЭТЦ к O_2 происходит естественным образом в неповрежденных митохондриях млекопитающих [78, 79] и генерирует супероксид-радикалы (O_2^-) в качестве физиологического побочного продукта получения энергии. Эти ROS могут инициировать образование гидроксильных радикалов ($\cdot OH$), которые, как считается, – посредники в первичном окислительном повреждении нейронов как внутри, так и снаружи митохондрий после их диффузии в цитозоль [80].

Для нейтрализации супероксид-радикалов O_2^- митохондрии эукариот содержат две супероксиддисмутазы (SOD1 и SOD2), которые детоксифицируют O_2^- в менее токсичную перекись водорода H_2O_2 [81]. Митохондриальная H_2O_2 , продуцируемая SOD1 и SOD2, разлагается до O_2 и H_2O при участии специфических митохондриальных глутатионпероксидаз (GPx1/4) [82] и пероксиредоксинов (PRx3/5) [83].

При этом более длительный период полураспада H_2O_2 и большая скорость ее диффузии из митохондрий в другие клеточные компартменты позволяют ей действовать как эффективной окислительно-восстановительной сигнальной молекуле [84, 85]. Так, перекись водорода осуществляет обратимую окислительную модификацию белков, особенно тиоловых групп остатков

цистеина, которые выполняют роль окислительно-восстановительного “переключателя”, изменяя физиологические функции белка, стимулируя альтернативные функции белка или облегчая вторичные взаимодействия [84–86]. Таким образом, эффективная регуляция митохондриального уровня H_2O_2 эндогенными антиоксидантными путями – важный механизм для поддержания физиологической окислительно-восстановительной сигнализации и гомеостаза.

Повышенная генерация ROS митохондриями в черной субстанции при болезни Паркинсона связана с серьезным нарушением в ЭТЦ и окислительными повреждениями, дополнительно вызванными токсинами и пестицидами из окружающей среды, а также генетическими мутациями [87]. Ряд токсинов, используемых в качестве инсектицидов и пестицидов, включая аналоги 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) и ротенон, свободно проникают через желудочно-кишечный тракт и органы дыхания в липидные мембраны и накапливаются в митохондриях [88–91]. Оказавшись внутри митохондрий, они значительно нарушают окислительно-восстановительную активность митохондриального комплекса I, блокируя поток электронов от NADH-дегидрогеназы к коферменту Q [92, 93], способствуя значительному образованию O_2^- и уменьшая синтез АТФ. Важно отметить, что введение МРТР приводит только к временному снижению уровня АТФ на 20% в полосатом и среднем мозге у мышей *in vivo*. Эти данные указывают на то, что измененная митохондриальная функция сама по себе не может быть автоматически приравнена к энергетической недостаточности: пониженная энергетическая функция ухудшает функционирование нейрона, но все же совместима с выживанием [94, 95].

В дополнение к химическим факторам окружающей среды, почти все известные генетические мутации, связанные с болезнью Паркинсона, приводят к ухудшению активности митохондриального комплекса I и связанной с этим продукции ROS, хотя и через разные молекулярные пути.

Активность митохондриального комплекса I, компонента ЭТЦ, снижается в некоторых тканях пациентов с болезнью Паркинсона [96, 97]. У пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается низкий уровень экспрессии генов, контролирующей клеточную биоэнергетику и экспрессирующихся в ответ на действие коактиватора-1 α (PGC-1 α) γ -рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR γ) [98]. Предполагается, что в норме уровень α -синуклеина в митохондриях низкий, а его накопление внутри митохондрий приводит к дефициту митохондриального

комплекса I и окислительному стрессу [99]. Активация PGC-1 α способствует снижению олигомеризации α -синуклеина и токсичности *in vitro*, тогда как индуцированный методом нокдауна генетический дефицит PGC-1 α повышает уязвимость к олигомерам α -синуклеина. При этом есть и обратная зависимость: олигомеризация α -синуклеина приводит к снижению уровня клеточного PGC-1 α [100].

В моделях на животных введение некоторых токсинов, которые нарушают функцию митохондрий, повторяет особенности невропатологии болезни Паркинсона [96, 97]. При избирательной деплеции митохондриального транскрипционного фактора A, необходимого для экспрессии митохондриальной ДНК, митохондрии в дофаминергических нейронах черной субстанции развивают дефектную цепь транспорта электронов, что приводит к дегенерации нейронов у взрослых мышей MitoPark [101].

Взрослые мыши, у которых отсутствует один аллель En1 (кодирует белок engrailed 1, стимулирующий ядерную трансляцию белков митохондриального комплекса NADH-убихинон-оксидоредуктазы), демонстрируют некоторые важные признаки невропатологии болезни Паркинсона, такие как нейровоспаление и прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов после ретроградной дегенерации аксонов [102]. Важно отметить, что дегенерация аксонов, возможно, из-за дефицита энергии, может быть первичным и ранним нейродегенеративным явлением при болезни Паркинсона. Томографические исследования головного мозга человека показали изменения в полосатом теле у людей с болезнью Паркинсона уже за несколько лет до постановки диагноза [103, 104]. Кроме того, посмертные исследования больных БП показывают, что nigrostriальные терминальные аксоны стали дисфункциональными или дегенерировали за несколько лет до гибели тел нейрональных клеток черной субстанции [105]. Однако было высказано и альтернативное объяснение аксональной дегенерации, которое состоит в том, что агрегаты α -синуклеина становятся препятствием для нормального аксонального транспорта [72].

Исследования продуктов экспрессии генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона, позволили подтвердить гипотезу о том, что развитие митохондриальной недостаточности – ключевое событие в процессе развития заболевания. Так, мутации гена *LRRK2* связаны не только с изменениями аутофагии, но также с дефектами митохондрий [97], а белки, кодируемые генами аутосомно-рецессивного заболевания Паркинсона *PARK2* и *PINK1*, участвуют в устранении повре-

жденных митохондрий посредством митофагии [106].

Связь окислительного стресса и митохондриальной дисфункции при болезни Паркинсона: роль антиоксидантной системы Nrf2/ARE. Фактор транскрипции NF-E2 (Nrf2) контролирует экспрессию более 250 генов, отмеченных сайтом связывания элемента антиоксидантного ответа (ARE) [107]. Его цитозольный репрессор, Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1 (Keap1), чувствителен к окислительному стрессу в клетке. Изменение конформации Keap1 под действием окислительного стресса приводит к диссоциации комплекса Nrf2–Keap1 и транспортировке фактора Nrf2 в ядро клетки. Попав в ядро, Nrf2 связывается с транскрипционным ARE в промоторах и образует гетеродимеры с белками семейства Maf для активации транскрипции генов, регулирующих последующие звенья сигнальных каскадов. Таким образом, белковый комплекс Nrf2–Keap1 действует как клеточный редокс-сенсор и поддерживает окислительно-восстановительный гомеостаз, регулируя транскрипцию антиоксидантных генов [108].

Функционирование системы Nrf2/ARE зависит от возраста и наличия нейродегенеративных заболеваний. Патологоанатомический анализ разных тканей при болезнях Паркинсона и Альцгеймера выявил 54 пораженных гена, из них 31 ген содержит ARE [109]. Важно отметить, что при этом одновременно наблюдается повышение экспрессии фактора Nrf2 и фактора Maf-F, с которым Nrf2 образует гетеродимер, а также подавление экспрессии целевых генов. Кроме того, было показано, что с возрастом снижается экспрессия некоторых важных цитопротекторных генов, чувствительных к действию фактора Nrf2: супероксиддисмутазы 2 (SOD2), глутатионпероксидазы (GPX), глутатион-S-трансферазы (GST), глутаматцистеинлигазы (GCL), гемоксигеназы HMOX-1 и NAD(P)-хинондегидрогеназы (NQO1) [110].

Как уже отмечалось выше, в случае окислительного повреждения митохондрии производят повышенное количество ROS. Затем ROS активируют Nrf2, связанный с Keap1 в цитоплазме, и он перемещается в ядро для активации транскрипции генов, несущих элемент ARE, что, в свою очередь, активирует систему антиоксидантной защиты и митохондриальный биогенез. В этом пути также участвуют гены, связанные с болезнью Паркинсона. Установлено, что *DJ-1* ингибирует окислительное повреждение митохондрий. Другой ген, связанный с болезнью Паркинсона, – *PINK*, предотвращающий нарушение мембранного потенциала митохондрий и апоптоз, противодействуя высвобождению цитохрома *c*. Кроме того, было обнаружено, что высвобождение цитохрома *c*, который приводит к акти-

вации каспаз и апоптозу нейронов, также ингибирует белок паркин. Убиквитин-связывающий белок p62 играет роль в активации Nrf2. Было показано, что p62 взаимодействует с Keap1 и транспортирует его для аутофагической деградации, тем самым обеспечивая непрямую активацию Nrf2. Интересно, что белок p62 также имеет ARE в области промотора, активируемый фактором Nrf2, что создает положительную петлю обратной связи между Nrf2 и p62 [111].

Существует множество экспериментальных данных, подтверждающих положительные эффекты активации Nrf2 для улучшения функционирования митохондрий при нейродегенеративных расстройствах. Например, антиоксидант MitoQ, нацеленный в митохондрии, способствует улучшению течения неврологического расстройства у мышей с черепно-мозговой травмой, предположительно активируя систему Nrf2/ARE [112]. В клетках Neuro2A (N2A) *трет*-бутилгидрохинон (TBHQ) активировал Nrf2 и тем самым способствовал ослаблению трансгена мутантного α -синуклеина (A53T), подавляющего митохондриальное дыхание [113]. Интересно, что даже вызванное физическими упражнениями увеличение биогенеза митохондрий и экспрессии антиоксидантных генов, таких как SOD1 и SOD2 в мышцах, опосредовано ROS- и RNS-индуцированной активацией Nrf2 [114]. Было показано, что уровни острой физической нагрузки, связанной с SOD2 и GSH, линейно коррелировали с активацией Nrf2 в скелетных мышцах экспериментальных животных [115].

Антиоксидантная система Nrf2/ARE также регулирует синтез и восстановление глутатиона, влияя на экспрессию каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (GCLC) и глутатионредуктазы (GSR1) [116, 117]. Данное свойство имеет решающее значение для контроля ROS, генерируемых митохондриями. Установлено, что уровень глутатиона в нейронах снижается при болезни Паркинсона, однако он может быть восстановлен активацией Nrf2 [118, 119]. В ряде работ на различных клеточных линиях было показано, что диметилфумарат, одобренный для терапии рассеянного склероза, способствует увеличению уровня глутатиона, активируя Nrf2 и далее индуцируя гены *GCLC*, *GCLM* и *GSR* [119–121].

Таким образом, к настоящему моменту имеется достаточно доказательств, подтверждающих, что антиоксидантная система Nrf2/ARE играет важную роль при нейродегенеративных нарушениях, в том числе при болезни Паркинсона, т.к. регулирует уровень ROS в клетке.

Влияние окислительного стресса на метаболизм дофамина. Значительные количества ROS вырабатываются в дофаминергических нейронах черной субстанции и окружающей глии в результате

окислительного метаболизма дофамина [122]. Окислительное дезаминирование дофамина моноаминоксидазами приводит к образованию H_2O_2 в качестве побочного продукта, тогда как ферментативное окисление катехольной группы дофамина при участии циклооксигеназы, тирозиназы и других ферментов – к образованию O_2^- [123]. Кроме того, окисление дофамина также может происходить при взаимодействии с лабильным железом, генерируя ROS (H_2O_2 , O_2^- , $\cdot OH$), прооксидантные дофаминхиноны (DAQ) и множество других нейротоксинов [124, 125].

Из перечисленных метаболитов дофамина дофаминхиноны представляют особый интерес, т.к. помимо собственной способности алкилировать белковые тио- и аминогруппы, они – предшественники потенциально опасных прооксидантных производных дофамина [126]. Один из таких производных DAQ – сальсолинол, усиливающий окислительный стресс и повреждение митохондрий, подавляя функцию ЭТЦ [127]. Другое производное, 6-гидроксидофамин (6-OHDA), способствует генерации значительных количеств O_2^- , ингибируя митохондриальные комплексы ЭТЦ I и IV [128].

Кроме того, DAQ, как и L-DOPA, способен превращаться в полимер нейромеланин. Считается, что нейромеланин выполняет функцию связывания и депонирования свободного дофамина, а также участвует в регуляции катионов Fe^{2+} и связывает ряд токсичных катионов металлов (цинк, медь, марганец, хром, кобальт, ртуть, свинец, кадмий) и некоторых других соединений (производные сальсолинола, МРТР) [129]. Таким образом, нейромеланин играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза в нейронах. Однако превращение DAQ в нейромеланин происходит сравнительно медленно, поэтому исследователи предположили, что существуют механизмы детоксикации DAQ. В работе Naque et al. [130] на клетках нейробластомы SH-SY5Y было показано, что токсическое действие DAQ предотвращается в присутствии SOD1 и восстановленной формы глутатиона.

Таким образом, основная причина гибели нейронов при болезни Паркинсона – окислительный стресс, запускающий сложный дегенеративный каскад, инициирующий и ускоряющий гибель нейронов. Эндеогенные антиоксиданты функционируют в интегрированной и скоординированной сети, поэтому антиоксидантная терапия должна быть направлена сразу на несколько мишеней.

4-Гидрокси-2-ноненаль – важнейший маркер перекисного окисления липидов. Митохондрии представляют собой уникальные органеллы с двумя мембранами. Нарушение структурной целостности

мембранных митохондриальных липидов приводит к дисфункции митохондрий [131, 132].

Основные митохондриальные фосфолипиды – фосфатидилэтаноламин (PE), фосфатидилглицерин (PG), кардиолипин (CL), фосфатидилхолин (PC), фосфатидилсерин (PS) и фосфатидилинозит (PI) [132, 133]. Распределение различных фосфолипидов в митохондриальной мембране важно для поддержания структуры мембраны и надлежащих функций белковых комплексов в митохондриях [134, 135].

Специфический компонент митохондриальных мембран – фосфолипид CL, содержание которого во внутренней мембране митохондрий достигает 20% [136, 137]. CL играет важнейшую роль в митохондриальной биоэнергетике и поддержании структурной целостности внутренней мембраны митохондрий и комплекса дыхательной цепи для производства АТФ [138].

CL – уникальный класс фосфолипидов, который содержит в своей структуре три глицериновых скелета, две полярные головки и четыре цепи жирных кислот. Хотя было показано, что жирнокислотный состав CL зависит от вида ткани, тетралинолеилкардиолипин (TLCL) – основной вид митохондриального CL в большинстве клеток и тканей млекопитающих [139, 140].

В работах [141, 142] было показано, что CL подвергается перекисному окислению липидов именно из-за наличия в его структуре четырех цепей непредельной линолевой кислоты.

Интересно, что TLCL предпочтительнее окисляется по сравнению с другими фосфолипидами, включая PS, PI, PE и PC, даже в присутствии более окисляемых жирных кислот, таких как арахидоновая кислота (AA), докозагексаеновая кислота (DHA) и эйкозапентаеновая кислота (EPA) [143, 144].

В результате перекисного окисления TLCL образуется α,β -ненасыщенный альдегид – 4-гидроксиноненаль (4-HNE) (схема 3). В физиологическом состоянии 4-HNE присутствует почти во всех клетках в низких концентрациях и действует как медиатор, регулирующий различные пути передачи сигналов и клеточные процессы, в том числе активирует систему Nrf2/ARE [145–149]. Сигнальная функция 4-HNE определяется его структурой. Выступая альдегидом, он легко образует основания Шиффа, вступает по β -двойной связи в реакцию Михаэля с боковыми группами аминокислот белков и тем самым изменяет конформацию и функцию белков [148, 150].

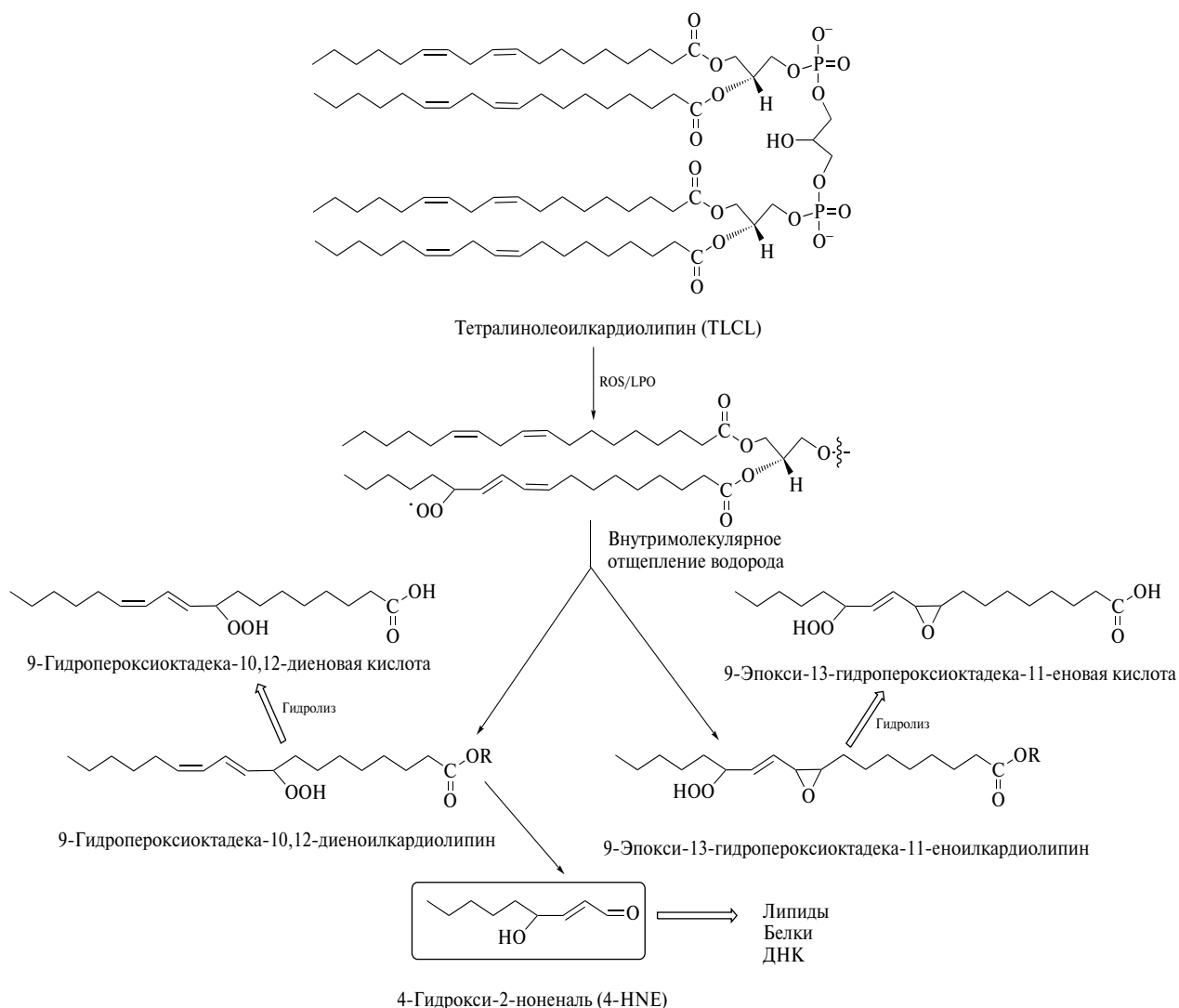


Схема 3. Перекисное окисление тетралинолеилкардиолипина (TLCL) и образование 4-гидрокси-2-ноненала (4-HNE) [143].

Однако во время окислительного стресса концентрация 4-HNE значительно увеличивается [151]. Дисфункциональные аддукты 4-HNE с белками играют ключевую роль при старении, а также в патологии различных заболеваний, включая нейродегенеративные, онкологические и сердечно-сосудистые [152–157].

Первые доказательства апоптоза нейрональных клеток, опосредованного 4-HNE, были представлены в работе Kruman et al. [158]. Клетки PC12, экспрессирующие регулятор апоптоза Bcl-2, демонстрировали более высокий уровень глутатиона и более низкий уровень 4-HNE после окислительного стресса. Было продемонстрировано, что глутатион защищал первичные нейроны гиппокампа крысы и клетки PC12 от апоптоза, индуцированного 4-HNE и окислительным стрессом. Эти данные указывали на то, что 4-HNE — новый небелковый медиатор апоптоза нейронов, индуци-

рованного окислительным стрессом, и продемонстрировали, что антиапоптотическое действие глутатиона может включать и детоксикацию 4-HNE.

В работе Abarikwu et al. [159] было продемонстрировано, что 4-HNE оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на культуру клеток SH-SY5Y. Окислительный стресс, индуцированный 4-HNE, вызывал аномальную экспрессию апоптотических маркеров p53, Вах и каспазы-3, что приводило к гибели нейрональных клеток. Также было показано, что 4-HNE способствует протеолизу нейротрофинового рецептора p75, что приводит к фрагментации аксонов и гибели нейронов [160].

Перечисленные выше примеры влияния высокорекреационноспособного альдегида 4-HNE на клеточные процессы не являются исчерпывающими [161]. Так, в работе Shin et al. [162] впервые было показано, что 4-HNE инактивирует D1/D5-

рецепторы, модифицируя сайт связывания лиганда по остаткам цистеина и, таким образом, затрудняя взаимодействие с дофамином, а в работе Fleuranceau-Morel et al. [163] было продемонстрировано, что 4-HNE ингибирует активность транспортера дофамина в нейрональных клетках.

Как уже упоминалось выше, дегенерация дофаминергических нейронов в черной субстанции сопровождается накоплением цитоплазматических включений, известных как тельца Леви, которые образуются в результате агрегации амилويدного белка α -синуклеина. Получены данные, что α -синуклеин образует аддукты с 4-HNE [164], которые более склонны к олигомеризации и образованию нерастворимых амилонидных фибрилл, чем сам α -синуклеин, и токсичны для клеток нейробластомы SH-SY5Y и дофаминергических нейронов.

Таким образом, в результате перекисного окисления липидов клетки, вызванного окислительным стрессом, повышается концентрация различных токсичных метаболитов, наиболее изученный и важнейший из которых — 4-HNE. 4-HNE влияет на множество сигнальных путей клетки и вносит значительный вклад в патогенез нейродегенерации, стимулируя экспрессию апоптотических маркеров и образование агрегатов α -синуклеина, а также нарушает нормальное функционирование дофаминовых рецепторов и дофаминового транспортера.

ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Леводопа. Гибель дофаминергических нейронов черной субстанции приводит к истощению запасов дофамина в полосатом теле и выступает основным механизмом, лежащим в основе кардинальных моторных особенностей болезни Паркинсона. Восстановление уровня дофамина в результате регулярного приема предшественника дофамина — аминокислоты L-DOPA (леводопа) — стало революционным прорывом в терапии болезни Паркинсона более 50 лет назад.

Леводопа до сих пор остается золотым стандартом для терапии болезни Паркинсона и паркинсонизма, вызванного другими нейродегенеративными заболеваниями: почти все пациенты проходят лечение этим препаратом на разных стадиях заболевания [165, 166]. Однако леводопа вызывает развитие побочных моторных эффектов, например, дискинезий. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, в частности те, которые ответственны за развитие дискинезий при заместительной терапии L-DOPA, до сих пор не полностью понятны [167, 168]. Предполагается, что основные причины — прерывистая доставка L-DOPA из-за короткого периода полувыведения, непостоянство величины абсорбции в желу-

дочно-кишечном тракте и низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера. Для преодоления этих проблем разрабатываются новые препараты с пролонгированным высвобождением L-DOPA, а также непрерывной доставкой (либо через эндоскопические гастроэнтеростомические трубки, либо подкожно через мини-насосы) [169].

Ингибиторы катехол-*O*-метилтрансферазы. Современные препараты L-DOPA комбинируют с ингибиторами декарбоксилазы ароматических аминокислот (AADC), например, карбидопой, для предотвращения периферического метаболизма дофамина и повышения биодоступности действующего вещества. Вследствие этого периферический метаболизм L-DOPA смещается в сторону активности вторичного пути, в котором происходит ортометилирование L-DOPA при участии катехол-*O*-метилтрансферазы (COMT). Ингибирование этого фермента на периферии увеличивает биодоступность и период полувыведения L-DOPA [170]. Такие комбинированные препараты L-DOPA с ингибиторами COMT стали применяться в качестве препаратов первой очереди у пациентов с болезнью Паркинсона [171, 172].

Ингибиторы моноаминоксидазы типа В. Окисление с помощью моноаминоксидазы типа В (MAO-B) в глиальных клетках — основной механизм клиренса дофамина, высвобожденного в синаптическое пространство и оставшегося после обратного захвата с помощью DAT в пресинаптическую терминаль [173]. Ингибирование MAO-B продлевает время жизни и увеличивает концентрацию синаптического дофамина. Симптоматическая эффективность ингибирования MAO-B с использованием селективного ингибитора селегилина дополнительно к терапии L-DOPA была показана уже в 1970-х гг. [174]. Позднее была продемонстрирована антипаркинсоническая эффективность терапии (устранение немоторных симптомов БП) при комбинированном использовании L-DOPA с селегилином и более новым ингибитором MAO-B разагилином [171].

Агонисты дофамина. Дофаминомиметики с прямой активностью к дофаминовым рецепторам (агонисты дофаминовых рецепторов) в основном нацелены на семейство рецепторов D2 и впервые были введены в терапию болезни Паркинсона в 1970-х гг. [171, 175]. Первыми представителями таких лекарств были производные алкалоида эрголина, которые также активируют рецепторы серотонина (5-HT). Используемые в настоящее время препараты — неэрголиновые лекарственные средства, не обладающие побочными эффектами, связанными с действием на рецепторы 5-HT. Важное преимущество агонистов дофамина — их более длительный период полувыведения, чем у L-DOPA [171, 173]. Кроме того, некоторые препараты, например, ротиготин, доступны в виде трансдер-

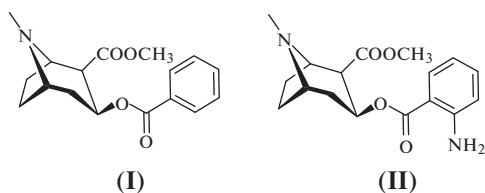


Рис. 1. Структуры кокаина (I) и 2'-аминококаина (II).

мального пластыря, который обеспечивает непрерывную доставку лекарственного средства [173, 176]. Однако агонисты дофамина не так эффективны в сравнении с L-DOPA, а также имеют ряд побочных эффектов, среди которых чрезмерная стимуляция системы вознаграждения в результате взаимодействия с D3-рецепторами, т.е. психотропный эффект [177].

Ингибиторы обратного захвата дофамина. Транспортёры моноаминов, в частности DAT, — привлекательные мишени для нейрофармакологии. Однако ограниченная эффективность используемых в настоящее время лекарств от расстройств ЦНС приводит к необходимости постоянного поиска новых потенциальных лекарств. Соединения на основе тропана и пиперазина — одни из самых популярных фармакофоров, используемые для разработки новых ингибиторов DAT.

Кокаин (соединение (I), рис. 1) — природное соединение, выделенное из листьев коки (*Erythroxylon coca*), — психостимулятор, связывающийся с определенными участками мозга млекопитающих. Кокаин вызывает различные физиологические эффекты в ЦНС млекопитающих посредством активации нейромедиаторных систем моноаминов: серотонина (5-HT), норэпинефрина (NE) и дофамина (DA). Однако данные исследований на животных показывают, что эффекты этого соединения опосредованы связыванием с высокой аффинностью и ингибированием DAT ($IC_{50} = 89$ нМ) [178–180]. Благодаря этой высокой ингибирующей и биологической активности кокаин становится фармакологической платформой для разработки новых ингибиторов DAT. Оценка зависимости ингибирования DAT от асимметричной конфигурации атомов углерода

показала, что среди восьми стереоизомеров только природное (выделенное из растений) соединение имело высокую аффинность к DAT, тогда как остальные семь изомеров были в 60–600 раз слабее [181]. Исследования взаимосвязи структура–активность (SAR) для производных кокаина включали изучение влияния заместителей в положении 2 на аффинность к DAT, учитывали влияние электронодонорных и электроноакцепторных групп и доноров водородных связей. Среди этих производных 2'-аминококаин (соединение (II), рис. 1) продемонстрировал наибольшую ингибирующую активность в отношении DAT ($IC_{50} = 18 \pm 2$ нМ), что подчеркивает влияние донорной группы с водородной связью в положении 2' на ингибирование DAT [182].

В дальнейшем были получены различные аналоги кокаина замещением и варьированием фенольного фрагмента, а также исследована взаимосвязь структура–активность, но высокой селективности к DAT эти соединения не показали, однако данные по их взаимодействию с DAT позволили предположить существование нового центра связывания лигандов, отличного от установленного ранее [183–185].

В ряду ингибиторов DAT, базирующихся на структуре бензотропина (соединение (III), рис. 2), соединение AHN-1-055 (IV) имело высокое сродство к DAT ($K_i = 11.8$ нМ). Это послужило основанием к разработке серии производных AHN-1-055 с заместителем во 2-м положении тропанового ядра. Наибольшее сродство к DAT было обнаружено для соединений (V) и (VI) ($K_i = 13.4$ и 16.4 нМ соответственно) (рис. 2). Соединения (IV–VI) также были селективны к серотониновому и норэпинефриновому транспортерам SERT и NET ($K_i = 3260, 690$ и 1850 нМ для SERT, $K_i = 610, 269$ и 629 нМ для NET соответственно) [186, 187], что, однако, уступает селективности к DAT.

Работы с производными тропанового ряда, включая исследования взаимосвязи структура–активность, позволили предложить заменить тропановый цикл на пиперазин и, таким образом, послужили разработке нового класса ингибиторов обратного захвата дофамина. Производные

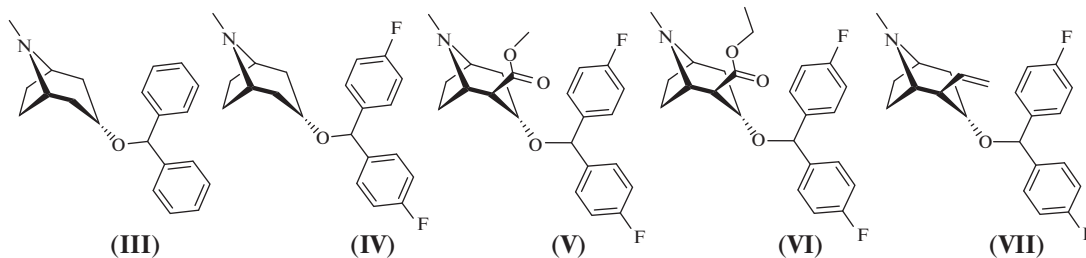


Рис. 2. Структуры ингибиторов DAT на основе бензотропина — соединений (III–VII).

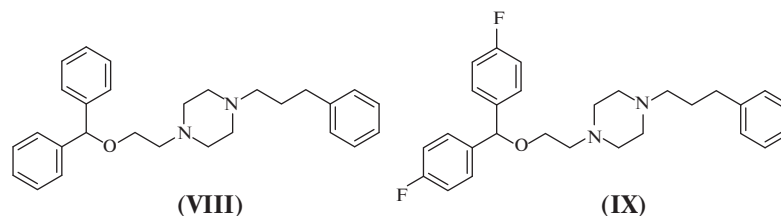


Рис. 3. GBR 12935 (VIII) и GBR 12909 (IX).

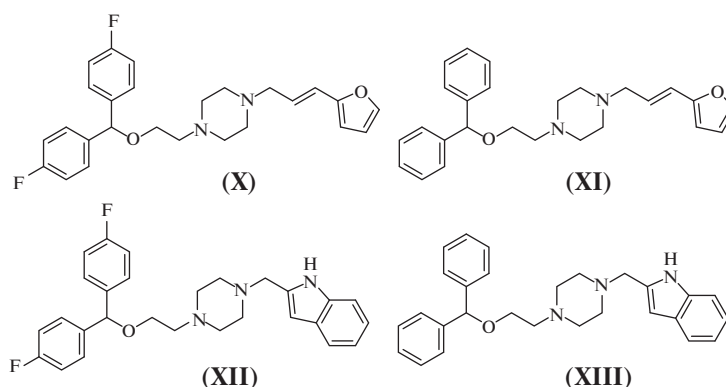


Рис. 4. Фурановые и индольные аналоги GBR (X–XIII).

пиперазина обладают значительным преимуществом перед тропановыми производными – не вызывают побочных психотропных эффектов [188, 189].

Соединения GBR 12935 (VIII) и GBR 12909 (IX) (рис. 3) в ряду дизамещенных производных пиперазина показали себя как наиболее высокоаффинные и селективные ингибиторы DAT этой группы ($IC_{50} = 3.7$ и 4.3 нМ соответственно) [190]. Эффект селективного ингибитора DAT GBR 12909 был продемонстрирован на приматах с МРТР-индуцированными симптомами болезни Паркинсона [65].

В результате дальнейшего поиска новых GBR-производных были синтезированы соединения с различной селективностью к транспортерам моноаминов. Введение гетероциклической ароматической системы вместо фенильного кольца в фенилпропильной боковой цепи производных GBR давало соединения с высокой аффинностью, но различной селективностью к DAT по сравнению с SERT. Среди синтезированных биозостерических аналогов содержащее фурановый цикл соединение (X) (рис. 4) обладало наибольшей эффективностью ингибирования DAT ($IC_{50} = 1.8$ нМ), тогда как соединение (XI) было наиболее селективным по сравнению с SERT ($IC_{50} = 5.0$ нМ против 1840 нМ). В другой серии аналогов GBR с индольным циклом соединение (XII) (рис. 4) сильнее ингибировало DAT ($IC_{50} =$

$= 0.7$ нМ), тогда как соединение (XIII) продемонстрировало наивысшую селективность по сайту SERT ($IC_{50} = 1.1$ нМ против 668 нМ) [191].

Химические и фармакологические свойства этих производных GBR делают их идеальными кандидатами для исследований по распределению белка DAT в мозге и клетках, т.к. могут быть сконденсированы с флуоресцентными квантовыми точками и имеют сродство к DAT в наномолярном диапазоне. Например, в работе Tomlinson et al. [192] была синтезирована модификация соединения GBR 12909 для конъюгации с квантовыми точками типа ядро/оболочка (соединение (XIV), рис. 5, $IC_{50} = 10$ нМ).

Высокая аффинность и селективность, которую показали пиперазиновые ингибиторы DAT, делают их структуры перспективными для разработки новых ингибиторов обратного захвата дофамина с потенциальной терапевтической активностью при болезни Паркинсона. Однако при некоторых заболеваниях, например, при депрессии, необходимо применение двойных и тройных ингибиторов обратного захвата моноаминов (DAT, SERT и NET). Так, производные 5-пиперазин-замещенного индола – мощные ингибиторы обратного захвата DAT, SERT и NET *in vivo*. Наибольшее сродство DAT/SERT/NET в этой серии показали соединения (XV) ($pK_i = 8.2, 7.9$ и 8.1 нМ соответственно) и (XVI) ($pK_i 8.5, 8.1$ и 6.3 нМ соответственно) (рис. 6) [193].

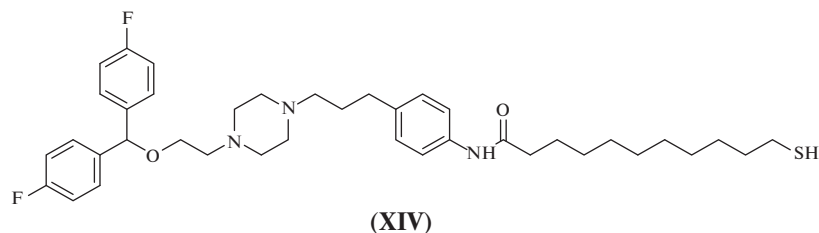


Рис. 5. Структура аналога GBR (XIV) для конъюгации с квантовыми точками.

Применение аналогичных двойных или тройных ингибиторов транспортеров моноаминов может быть эффективным и при терапии болезни Паркинсона на разных стадиях. Однако оценить относительную эффективность селективных ингибиторов DAT по сравнению с двойным или тройным ингибированием весьма трудно. Высказывается предположение, что двойные ингибиторы DAT/NET и тройные ингибиторы могут усиливать действие L-DOPA, но при этом могут усугублять дискинезию. Наиболее перспективный подход, по-видимому, – сочетание L-DOPA с ингибитором DAT/SERT, в котором сродство ингибитора к DAT/SERT – равное или более высокое по отношению к DAT [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона становится все более распространенной в стареющей человеческой популяции. Моторная дисфункция, характерная для этого заболевания, – результат гибели дофаминергических нейронов в черной субстанции и истощения запасов дофамина в синапсах. Хотя конкретный биохимический механизм остается неясным, установлено, что это мультифакторное заболевание, в котором окислительный стресс играет неоспоримую роль в сложном и прогрессирующем нейродегенеративном каскаде. Одним из направлений создания терапевтических средств нового поколения может быть создание препаратов, нацеленных избирательно на дофаминергические нейроны, но при этом включающих несколько фармакофоров, направленных на одновремен-

ную активацию нескольких разных мишеней, задействованных в устранении последствий окислительного стресса.

Тем не менее даже возможная полифункциональная антиоксидантная терапия не станет единственным подходом к лечению болезни Паркинсона из-за прогрессирующих симптомов заболевания, связанных со снижением уровня дофамина. Современные препараты, направленные на поддержание концентрации дофамина в синапсах, обладают серьезными побочными эффектами. Перспективной, но все еще не задействованной фармакологической мишенью служит транспортер дофамина DAT. Однако разработка ингибиторов DAT значительно осложнена схожестью его белковой структуры с транспортерами других моноаминов NET и SERT. На данный момент синтезированы разнообразные ингибиторы обратного захвата дофамина, отличающиеся селективностью и аффинностью к транспортерам моноаминов. GBR12909 – высокоаффинный и селективный к DAT ингибитор обратного захвата дофамина, поэтому может использоваться в качестве платформы для создания новых ингибиторов для повышения уровня дофамина в синапсах, а также новых средств для визуализации дофаминергических нейронов при клинических исследованиях. Кроме того, эксклюзивность экспрессии DAT в дофаминергических нейронах также может быть полезна при разработке мультифункциональных соединений для направленной доставки фармакофоров, в том числе активирующих антиоксидантную защиту клеток, к нейронам черной субстанции.

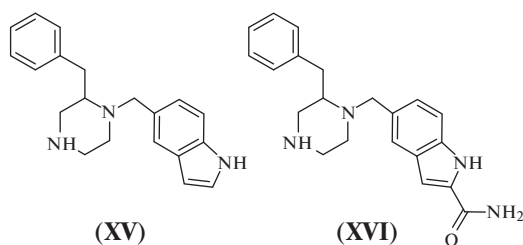


Рис. 6. Структуры производных 5-пиперазин-замещенного индола (XV, XVI).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы, с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Twelves D., Perkins K.S.M., Counsell C.* // *Mov. Disord.* 2003. V. 18. P. 19–31.
<https://doi.org/10.1002/mds.10305>
2. *Savica R., Grossardt B.R., Bower J.H., Ahlskog J.E., Rocca W.A.* // *JAMA Neurol.* 2013. V. 70. P. 859–866.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.114>
3. *Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L., Fross R.D., Leimpeyer A., Bloch D.A., Nelson L.M.* // *Am. J. Epidemiol.* 2003. V. 157. P. 1015–1022.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>
4. *Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M.* // *Neurology.* 2007. V. 68. P. 384–386.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
5. *Lix L.M., Hobson D.E., Azimaee M., Leslie W.D., Burchill C., Hobson S.* // *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2010. V. 64. P. 335–340.
<https://doi.org/10.1136/jech.2008.084954>
6. *Ascherio A., Schwarzschild M.A.* // *Lancet Neurol.* 2016. V. 15. P. 1257–1272.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30230-7)
7. *Угрюмов М.В.* // *Нейрохимия.* 2018. Т. 35. № 4. С. 281–288.
<https://doi.org/10.1134/S1027813318040088>
8. *Worth P.F.* // *Clin. Med. (Lond).* 2013. V. 13. P. 93–96.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-1-93>
9. *Blaschko H.* // *J. Physiol.* 1942. V. 101. P. 337–349.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1942.sp003988>
10. *Hiroi T., Imaoka S., Funae Y.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 249. P. 838–843.
<https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9232>
11. *Bromek E., Haduch A., Gołombiowska K., Daniel W.A.* // *J. Neurochem.* 2011. V. 118. P. 806–815.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07339.x>
12. *Sánchez-Ferrer A., Rodríguez-López J.N., García-Cánavas F., García-Carmona F.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1995. V. 1247. P. 1–11.
[https://doi.org/10.1016/0167-4838\(94\)00204-t](https://doi.org/10.1016/0167-4838(94)00204-t)
13. *Rios M., Habecker B., Sasaoka T., Eisenhofer G., Tian H., Landis S., Chikaraishi D., Roffler-Tarlov S.* // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 3519–3526.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-09-03519.1999>
14. *Chaudhry F.A., Edwards R.H., Fonnun F.* // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008. V. 48. P. 277–301.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141146>
15. *Miesenböck G., De Angelis D.A., Rothman J.E.* // *Nature.* 1998. V. 394. P. 192–195.
<https://doi.org/10.1038/28190>
16. *Vergo S., Johansen J.L., Leist M., Lotharius J.* // *Brain Res.* 2007. V. 1185. P. 18–32.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.028>
17. *Cartier E.A., Parra L.A., Baust T.B., Quiroz M., Salazar G., Faundez V., Egaña L., Torres G.E.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 1957–1966.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m109.054510>
18. *Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R.* // *Pharmacol. Rev.* 2011. V. 63. P. 182–217.
<https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
19. *Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 13–25.
<https://doi.org/10.1038/nrn1008>
20. *Eiden L.E., Schäfer M.K., Weihe E., Schütz B.* // *Pflugers Arch.* 2004. V. 447. P. 636–640.
<https://doi.org/10.1007/s00424-003-1100-5>
21. *Kamal S., Lappin S.L.* *Biochemistry, Catecholamine Degradation* // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.*
22. *Stefani A., Pierantozzi M., Olivola E., Galati S., Cerrotoni R., D'Angelo V., Hainsworth A.H., Saviozzi V., Fedele E., Liguori C.* // *Neurochem. Int.* 2017. V. 105. P. 58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.01.007>
23. *Lohr K.M., Masoud S.T., Salahpour A., Miller G.W.* // *Eur. J. Neurosci.* 2017. V. 45. P. 20–33.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13357>
24. *Benoit-Marand M., Jaber M., Gonon F.* // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. P. 2985–2992.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00155.x>
25. *Gonon F., Burie J.B., Jaber M., Benoit-Marand M., Dumartin B., Bloch B.* // *Prog. Brain Res.* 2000. V. 125. P. 291–302.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(00\)25018-8](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(00)25018-8)
26. *Cragg S.J., Rice M.E.* // *Trends Neurosci.* 2004. V. 27. P. 270–277.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.03.011>
27. *Schönfuss D., Reum T., Olshausen P., Fischer T., Morgenstern R.* // *J. Neurosci. Methods.* 2001. V. 112. P. 163–172.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(01\)00465-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(01)00465-4)
28. *Grouleff J., Ladefoged L.K., Koldsø H., Schiøtt B.* // *Front. Pharmacol.* 2015. V. 6. P. 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00235>
29. *Kilty J.E., Lorang D., Amara S.G.* // *Science.* 1991. V. 254. P. 578–579.
<https://doi.org/10.1126/science.1948035>
30. *Giros B., El Mestikawy S., Bertrand L., Caron M.G.* // *FEBS Lett.* 1991. V. 295. P. 149–154.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(91\)81406-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)81406-x)
31. *Penmatsa A., Wang K.H., Gouaux E.* // *Nature.* 2013. V. 503. P. 85–90.
<https://doi.org/10.1038/nature12533>
32. *Bisgaard H., Larsen M.A., Mazier S., Beuming T., Newman A.H., Weinstein H., Shi L., Loland C.J., Gether U.* // *Neuropharmacology.* 2011. V. 60. P. 182–190.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.08.021>
33. *Kristensen A.S., Andersen J., Jørgensen T.N., Sørensen L., Eriksen J., Loland C.J., Strømgaard K., Gether U.* // *Pharmacol. Rev.* 2011. V. 63. P. 585–640.
<https://doi.org/10.1124/pr.108.000869>
34. *Shan J., Javitch J.A., Shi L., Weinstein H.* // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e16350.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016350>
35. *Wheeler D.D., Edwards A.M., Chapman B.M., Ondo J.G.* // *Neurochem. Res.* 1993. V. 18. P. 927–936.
<https://doi.org/10.1007/bf00998279>
36. *Sonders M.S., Zhu S.J., Zahniser N.R., Kavanaugh M.P., Amara S.G.* // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 960–974.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-03-00960.1997>

37. Ingram S.L., Prasad B.M., Amara S.G. // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. P. 971–978.
<https://doi.org/10.1038/nn920>
38. Kahlig K.M., Binda F., Khoshbouei H., Blakely R.D., McMahon D.G., Javitch J.A., Galli A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 3495–3500.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0407737102>
39. Gorentla B.K., Vaughan R.A. // *Neuropharmacology.* 2005. V. 49. P. 759–768.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.08.011>
40. Johnson L.A., Furman C.A., Zhang M., Guptaroy B., Gnegy M.E. // *Neuropharmacology.* 2005. V. 49. P. 750–758.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.08.018>
41. Richards T.L., Zahniser N.R. // *J. Neurochem.* 2009. V. 108. P. 1575–1584.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05910.x>
42. Daws L.C., Callaghan P.D., Morón J.A., Kahlig K.M., Shippenberg T.S., Javitch J.A., Galli A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 290. P. 1545–1550.
<https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6384>
43. Mash D.C., Pablo J., Ouyang Q., Hearn W.L., Izenwasser S. // *J. Neurochem.* 2002. V. 81. P. 292–300.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00820.x>
44. Zapata A., Kivell B., Han Y., Javitch J.A., Bolan E.A., Kuraguntla D., Jaligam V., Oz M., Jayanthi L.D., Samuvel D.J., Ramamoorthy S., Shippenberg T.S. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 35842–35854.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m611758200>
45. Chen R., Daining C.P., Sun H., Fraser R., Stokes S.L., Leitges M., Gnegy M.E. // *J. Neurochem.* 2013. V. 125. P. 663–672.
<https://doi.org/10.1111/jnc.12229>
46. Cervinski M.A., Foster J.D., Vaughan R.A. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 40442–40449.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m501969200>
47. Schmitt K.C., Rothman R.B., Reith M.E.A. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013. V. 346. P. 2–10.
<https://doi.org/10.1124/jpet.111.191056>
48. Boudanova E., Navaroli D.M., Melikian H.E. // *Neuropharmacology.* 2008. V. 54. P. 605–612.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.11.007>
49. Sorkina T., Hoover B.R., Zahniser N.R., Sorkin A. // *Traffic.* 2005. V. 6. P. 157–170.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2005.00259.x>
50. Miranda M., Wu C.C., Sorkina T., Korstjens D.R., Sorkin A. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 35617–35624.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m506618200>
51. Miranda M., Dionne K.R., Sorkina T., Sorkin A. // *Mol. Biol. Cell.* 2007. V. 18. P. 313–323.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e06-08-0704>
52. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. P. 57–69.
<https://doi.org/10.1038/nrn2038>
53. Carvelli L., Morón J.A., Kahlig K.M., Ferrer J.V., Sen N., Lechleiter J.D., Leeb-Lundberg L.M., Merrill G., Lafer E.M., Ballou L.M., Shippenberg T.S., Javitch J.A., Lin R.Z., Galli A. // *J. Neurochem.* 2002. V. 81. P. 859–869.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00892.x>
54. Morón J.A., Zakharova I., Ferrer J.V., Merrill G.A., Hope B., Lafer E.M., Lin Z.C., Wang J.B., Javitch J.A., Galli A., Shippenberg T.S. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 8480–8488.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-24-08480.2003>
55. Bolan E.A., Kivell B., Jaligam V., Oz M., Jayanthi L.D., Han Y., Sen N., Urizar E., Gomes I., Devi L.A., Ramamoorthy S., Javitch J.A., Zapata A., Shippenberg T.S. // *Mol. Pharmacol.* 2007. V. 71. P. 1222–1232.
<https://doi.org/10.1124/mol.106.027763>
56. Foster J.D., Adkins S.D., Lever J.R., Vaughan R.A. // *J. Neurochem.* 2008. V. 105. P. 1683–1699.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05262.x>
57. Cremona M.L., Matthies H.J., Pau K., Bowton E., Speed N., Lute B.J., Anderson M., Sen N., Robertson S.D., Vaughan R.A., Rothman J.E., Galli A., Javitch J.A., Yamamoto A. // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. P. 469–477.
<https://doi.org/10.1038/nn.2781>
58. Sorkina T., Caltagarone J., Sorkin A. // *Traffic.* 2013. V. 14. P. 709–724.
<https://doi.org/10.1111/tra.12059>
59. Zahniser N.R., Sorkin A. // *Neuropharmacology.* 2004. V. 47. P. 80–91.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.010>
60. Zhu J., Reith M.E.A. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2008. V. 7. P. 393–409.
<https://doi.org/10.2174/187152708786927877>
61. Bromberg-Martin E.S., Matsumoto M., Hikosaka O. // *Neuron.* 2010. V. 68. P. 815–834.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>
62. Brudzynski S.M. // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 182. P. 261–273.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.03.004>
63. Brudzynski S.M., Silkstone M.J.D., Mulvihill K.G. // *Handbook of Behavioral Neuroscience.* 2018. V. 25. P. 239–251.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809600-0.00023-8>
64. Fernagut P.O., Chalon S., Diguët E., Guilloteau D., Tison F., Jaber M. // *Neuroscience.* 2003. V. 110. P. 1123–1130.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00778-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00778-9)
65. Huot P., Fox S.H., Brotchie J.M. // *Parkinson's Disease.* 2015. V. 2015. P. 1–71.
<https://doi.org/10.1155/2015/609428>
66. Aggarwal S., Mortensen O.V. // *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2017. V. 79. P. 12.16.1–12.16.17.
<https://doi.org/10.1002/cpph.32>
67. Lavrova A.V., Akimov M.G., Blokhin V.E., Gretskaya N.M., Bezuglov V.V. // XVI International Interdisciplinary Congress “Neuroscience for Medicine and Psychology”. Sudak, 2020. P. 291.
<https://doi.org/10.29003/m1121.sudak.ns2020-16/291>
68. Fearnley J.M., Lees A.J. // *Brain.* 1991. V. 114. P. 2283–2301.
<https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>
69. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. // *Brain.* 1999. V. 122. P. 1437–1448.
<https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1437>
70. Dijkstra A.A., Voorn P., Berendse H.W., Groenewegen H.J., Rozemuller A.J., van de Berg W.D. // *Mov. Disord.*

2014. V. 29. P.1244–1251.
<https://doi.org/10.1002/mds.25952>
71. *Iacono D., Geraci-Erck M., Rabin M.L., Adler C.H., Serrano G., Beach T.G., Kurlan R.* // *Neurology*. 2015. V. 85. P. 1670–1679.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002102>
 72. *Lamberts J.T., Hildebrandt E.N., Brundin P.* // *Neurobiol. Dis.* 2015. V. 77. P. 276–283.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.07.002>
 73. *Heald C.B.* // *Proc. R Soc. Med.* 1932. V. 25. P. 326–327.
 74. *Borghammer P., Van Den Berge N.* // *J. Parkinson's Dis.* 2019. V. 9. P. S281–S295.
<https://doi.org/10.3233/jpd-191721>
 75. *Leclair-Visonneau L., Neunlist M., Derkinderen P., Lebouvier T.* // *Neurogastroenterol. Motil.* 2020. V. 32. P. 1–6.
<https://doi.org/10.1111/nmo.13777>
 76. *Nalls M.A., Pankratz N., Lill C.M., Do C.B., Hernandez D.G., Saad M., DeStefano A.L., Kara E., Bras J., Sharma M., Schulte C., Keller M.F., Arepalli S., Letson C., Edsall C., Stefansson H., Liu X., Pliner H., Lee J.H., Cheng R., Ikram M.A., Ioannidis J.P., Hadjigeorgiou G.M., Bis J.C., Martinez M., Perlmutter J.S., Goate A., Marder K., Fiske B., Sutherland M., Xiromerisiou G., Myers R.H., Clark L.N., Stefansson K., Hardy J.A., Heutink P., Chen H., Wood N.W., Houlden H., Payami H., Brice A., Scott W.K., Gasser T., Bertram L., Eriksson N., Foroud T., Singleton A.B.* // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. P. 989–993.
<https://doi.org/10.1038/ng.3043>
 77. *Brand M.D., Affourtit C., Esteves T.C., Green K., Lambert A.J., Miwa S., Pakay J.L., Parker N.* // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. V. 37. P. 755–767.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.05.034>
 78. *Dröse S., Brandt U.* // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 21649–21654.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m803236200>
 79. *Kusssmaul L., Hirst J.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 7607–7612.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0510977103>
 80. *Weidinger A., Kozlov A.V.* // *Biomolecules.* 2015. V. 5. P. 472–484.
<https://doi.org/10.3390/biom5020472>
 81. *Ruszkiewicz J., Albrecht J.* // *Neurochem.* 2015. V. 88. P. 66–72.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.12.012>
 82. *Brigelius-Flohé R., Maiorino M.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830. P. 3289–3303.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
 83. *Collins Y., Chouchani E.T., James A.M., Menger K.E., Cochemé H.M., Murphy M.P.* // *J. Cell Sci.* 2012. V. 125. P. 1837.
<https://doi.org/10.1242/jcs.098475>
 84. *Murphy M.P.* // *Biochem. J.* 2009. V. 417. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1042/bj20081386>
 85. *Eaton P.* // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. V. 40. P. 1889–1899.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.037>
 86. *D'Auréaux B., Toledano M.B.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8. P. 813–824.
<https://doi.org/10.1038/nrm2256>
 87. *Schapira A.H.V., Cooper J.M., Dexter D., Clark J.B., Jenner P., Marsden C.D.* // *J. Neurochem.* 1990. V. 54. P. 823–827.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb02325.x>
 88. *Langston J.W.* // *J. Parkinson's Dis.* 2017. V. 7. P. S11–S19.
<https://doi.org/10.3233/jpd-179006>
 89. *Ren J.P., Zhao Y.W., Sun X.J.* // *Chin. Med. J. (Engl).* 2009. V. 122. P. 2366–2371.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.19.032>
 90. *Martinez T.N., Greenamyre J.T.* // *Antioxid. Redox Signal.* 2012. V. 16. P. 920–934.
<https://doi.org/10.1089/ars.2011.4033>
 91. *Johnson M.E., Bobrovskaya L.* // *Neurotoxicology.* 2015. V. 46. P. 101–116.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.12.002>
 92. *Ramsay R.R., Krueger M.J., Youngster S.K., Gluck M.R., Casida J.E., Singer T.P.* // *J. Neurochem.* 1991. V. 56. P. 1184–1190.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb11409.x>
 93. *Richardson J.R., Quan Y., Sherer T.B., Greenamyre J.T., Miller G.W.* // *Toxicol. Sci.* 2005. V. 88. P. 193–201.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi304>
 94. *Chan P., DeLanney L.E., Irwin I., Langston J.W., Di Monte D.* // *J. Neurochem.* 1991. V. 57. P. 348–351.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb02134.x>
 95. *Pathak D., Berthet A., Nakamura K.* // *Ann. Neurol.* 2013. V. 74. P. 506–516.
<https://doi.org/10.1002/ana.24014>
 96. *Schapira A.* // *Cell Death Differ.* 2007. V. 14. P. 1261–1266.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402160>
 97. *Bose A., Beal M.F.* // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. P. 216–231.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13731>
 98. *Zheng B., Liao Z., Locascio J.J., Lesniak K.A., Roderick S.S., Watt M.L., Eklund A.C., Zhang-James Y., Kim P.D., Hauser M.A., Grünblatt E., Moran L.B., Mandel S.A., Riederer P., Miller R.M., Federoff H.J., Wüllner U., Papapetropoulos S., Youdim M.B., Cantuti-Castelvetri I., Young A.B., Vance J.M., Davis R.L., Hedreen J.C., Adler C.H., Beach T.G., Graeber M.B., Middleton F.A., Rochet J.C., Scherzer C.R.* // *Sci. Transl. Med.* 2010. V. 2. P. 52–73.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001059>
 99. *Devi L., Raghavendran V., Prabhu B.M., Avadhani N.G., Anandatheerthavarada H.K.* // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 9089–9100.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m710012200>
 100. *Eschbach J., von Einem B., Müller K., Bayer H., Schefold A., Morrison B.E., Rudolph K.L., Thal D.R., Witting A., Weydt P., Otto M., Fauler M., Liss B., McLean P.J., Spada A.R., Ludolph A.C., Weishaupt J.H., Danzer K.M.* // *Ann. Neurol.* 2015. V. 77. P. 15–32.
<https://doi.org/10.1002/ana.24294>
 101. *Ekstrand M.I., Terzioglu M., Galter D., Zhu S., Hofstetter C., Lindqvist E., Thams S., Bergstrand A., Hansson F.S., Trifunovic A., Hoffer B., Cullheim S., Mohammed A.H., Olson L., Larsson N.G.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 1325–1330.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0605208103>

102. Nordström U., Beauvais G., Ghosh A., Pulikkaparambil Sasidharan B.C., Lundblad M., Fuchs J., Joshi R.L., Lipton J.W., Roholt A., Medicetty S., Feinstein T.N., Steiner J.A., Escobar Galvis M.L., Prochiantz A., Brundin P. // *Neurobiol. Dis.* 2015. V. 73. P. 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.09.012>
103. Sossi V., de la Fuente-Fernández R., Holden J.E., Schutzer M., Ruth T.J., Stoessl J. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004. V. 24. P. 869–876. <https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000126563.85360.75>
104. Sossi V., de la Fuente-Fernández R., Nandhagopal R., Schutzer M., McKenzie J., Ruth T.J., Aasly J.O., Farrer M.J., Wszolek Z.K., Stoessl J.A. // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 2717–2723. <https://doi.org/10.1002/mds.23356>
105. Kordower J., Olanow C.W., Dodiya H.B., Chu Y., Beach T.G., Adler C.H., Halliday G.M., Bartus R.T. // *Brain.* 2013. V. 136. P. 2419–2431. <https://doi.org/10.1093/brain/awt192>
106. Pickrell A.M., Youle R.J. // *Neuron.* 2015. V. 85. P. 257–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
107. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T. // *Mol. Cell.* 2017. V. 68. P. 5–7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.023>
108. Yamamoto M., Kensler T.W., Motohashi H. // *Phys. Rev.* 2018. V. 98. P. 1169–1203. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2017>
109. Wang Q., Li W.X., Dai S.X., Guo Y.C., Han F.F., Zheng J.J., Li G.H., Huang J.F. // *J. Alzheimer's Dis.* 2017. V. 56. P. 1525–1539. <https://doi.org/10.3233/jad-161032>
110. Zhang H., Davies K.J.A., Forman H.J. // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. V. 88. P. 314–336. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036>
111. Tufekci K.U., Civi Bayin E., Genc S., Genc K. // *Parkinson's Dis.* 2011. V. 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/314082>
112. Zhou J., Wang H., Shen R., Fang J., Yang Y., Dai W., Zhu Y., Zhou M. // *Am. J. Transl. Res.* 2018. V. 10. P. 1887–1899.
113. Fu M.H., Wu C.W., Lee Y.C., Hung C.Y., Chen I.C., Wu K.L.H. // *Biomed. J.* 2018. V. 41. P. 169–183. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.02.005>
114. Merry T.L., Ristow M. // *J. Physiol.* 2016. V. 594. P. 5195–5207. <https://doi.org/10.1113/jp271957>
115. Wang P., Li C.G., Qi Z., Cui D., Ding S. // *Exp. Physiol.* 2016. V. 101. P. 410–420. <https://doi.org/10.1113/ep085493>
116. Harvey C.J., Thimmulappa R.K., Singh A., Blake D.J., Ling G., Wakabayashi N., Fujii J., Myers A., Biswal S. // *Free Radic. Biol. Med.* 2009. V. 46. P. 443–453. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.040>
117. Sasaki H., Sato H., Kuriyama-Matsumura K., Sato K., Maehara K., Wang H., Tamba M., Itoh K., Yamamoto M., Bannai S. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 44765–44771. <https://doi.org/10.1074/jbc.m208704200>
118. Cook A.L., Vitale A.M., Ravishankar S., Matigian N., Sutherland G.T., Shan J., Sutharsan R., Perry C., Silburn P.A., Mellick G.D., Whitelaw M.L., Wells C.A., Mackay-Sim A., Wood S.A. // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e21907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021907>
119. Brennan M.S., Matos M.F., Li B., Hronowski X., Gao B., Juhasz P., Rhodes K.J., Scannevin R.H. // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0120254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120254>
120. Ahuja M., Ammal Kaidery N., Yang L., Calingasan N., Smirnova N., Gaisin A., Gaisina I.N., Gazaryan I., Hushpulia D.M., Kaddour-Djebbar I., Bollag W.B., Morgan J.C., Ratan R.R., Starkov A.A., Beal M.F., Thomas B. // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 6332–6351. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0426-16.2016>
121. Jing X., Shi H., Zhang C., Ren M., Han M., Wei X., Zhang X., Lou H. // *Neuroscience.* 2015. V. 286. P. 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.047>
122. Westlund K.N., Denney R.M., Rose R.M., Abell C.W. // *Neuroscience.* 1988. V. 25. P. 439–456. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90250-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90250-3)
123. Muñoz P., Huenchuguala S., Paris I., Segura-Aguilar J. // *Parkinson's Dis.* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/920953>
124. Hare D.J., Double K.L. // *Brain.* 2016. V. 139. P. 1026–1035. <https://doi.org/10.1093/brain/aww022>
125. Sun Y., Pham A.N., Hare D.J., Waite T.D. // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00859>
126. Meiser J., Weindl D., Hiller K. // *Cell Commun. Signal.* 2013. V. 11. P. 1–18. <https://doi.org/10.1186/1478-811x-11-34>
127. Su Y., Duan J., Ying Z., Hou Y., Zhang Y., Wang R., Deng Y. // *Neuroscience.* 2013. V. 233. P. 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.045>
128. Puspita L., Chung S.Y., Shim J.W. // *Mol. Brain.* 2017. V. 10. P. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0340-9>
129. Haining R.L., Achat-Mendes C. // *Neural. Regener. Res.* 2017. V. 12. P. 372–375. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.202928>
130. Haque M.E., Asanuma M., Higashi Y., Miyazaki I., Tanaka K., Ogawa N. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. V. 1619. P. 39–52. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00440-3](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00440-3)
131. Colquhoun A. // *Mol. Neurobiol.* 2010. V. 42. P. 76–88. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8134-4>
132. Horvath S.E., Daum G. // *Prog. Lipid Res.* 2013. V. 52. P. 590–614. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.07.002>
133. Daum G., Vance J.E. // *Prog. Lipid Res.* 1997. V. 36. P. 103–130. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(97\)00006-4](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(97)00006-4)
134. Mårtensson C.U., Doan K.N., Becker T. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. V. 1862. P. 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.06.015>
135. Hsu P., Shi Y. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. V. 1862. P. 114–294. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.08.003>

136. Nelson D., Cox M. // *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5th ed. New York: W.H. Freeman and Company, 2008.
137. Paradies G., Paradies V., Ruggiero F.M., Petrosillo G. // *Cells*. 2019. V. 8. P. 728.
<https://doi.org/10.3390/cells8070728>
138. Maguire J.J., Tyurina Y.Y., Mohammadyani D., Kapralov A.A., Anthonymuthu T.S., Qu F., Amoscato A.A., Sparvero L.J., Tyurin V.A., Planas-Iglesias J. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2017. V. 1862. P. 8–24.
<https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.08.001>
139. De Bruijn J.H. // *Br. J. Vener. Dis.* 1966. V. 42. P. 125–128.
<https://dx.doi.org/10.1136%2Fsti.42.2.125>
140. Schlame M., Towbin J.A., Heerdt P.M., Jehle R., DiMauro S., Blanck T.J. // *Ann. Neurol.* 2002. V. 51. P. 634–637.
<https://doi.org/10.1002/ana.10176>
141. Kagan V.E., Tyurin V.A., Jiang J., Tyurina Y.Y., Ritov V.B., Amoscato A.A., Osipov A.N., Belikova N.A., Kapralov A.A., Kini V. // *Nat. Chem. Biol.* 2005. V. 1. P. 223–232.
<https://doi.org/10.1038/nchembio727>
142. Kagan V.E., Chu C.T., Tyurina Y.Y., Cheikhi A., Bayir H. // *Chem. Phys. Lipids*. 2014. V. 179. P. 64–69.
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2013.11.010>
143. Xiao M., Zhong H., Xia L., Tao Y., Yin H. // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. V. 111. P. 316–327.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.363>
144. Tyurina Y.Y., Poloyac S.M., Tyurin V.A., Kapralov A.A., Jiang J., Anthonymuthu T.S., Kapralova V.I., Vikulina A.S., Jung M.Y., Epperly M.W. // *Nat. Chem.* 2014. V. 6. P. 542–552.
<https://doi.org/10.1038/nchem.1924>
145. Shoeb M., Ansari N.H., Srivastava S.K., Ramana K.V. // *Curr. Med. Chem.* 2014. V. 21. P. 230–237.
<https://doi.org/10.2174/09298673113209990181>
146. Forman H.J., Fukuto J.M., Miller T., Zhang H., Rinna A., Levy S. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. V. 477. P. 183–195.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.06.011>
147. Jaganjac M., Cacev T., Cipak A., Kapitanović S., Gall Troselj K., Zarković N. // *Croat. Med. J.* 2012. V. 53. P. 304–309.
<https://doi.org/10.3325/cmj.2012.53.304>
148. Ullery J.C., Marnett L.J. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. V. 1818. P. 2424–2435.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.04.014>
149. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T. // *Trends Biochem. Sci.* 2014. V. 39. P. 199–218.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>
150. Poli G., Chiarpotto E., Biasi F., Pavia R., Albano E., Dianzani M.U. // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1982. V. 38. P. 71–76.
151. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. // *Free Radic. Biol. Med.* 1991. V. 1. P. 81–128.
[https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90192-6)
152. Bradley M.A., Markesbery W.R., Lovell M.A. // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. V. 48. P. 1570–1576.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.016>
153. Zhong H., Yin H. // *Redox Biol.* 2015. V. 4. P. 193–199.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.12.011>
154. Liu H., Xu J.Y. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012. V. 35. P. 758–761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289993/>
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.10.012>
155. Csala M., Kardon T., Legeza B., Lizak B., Mandl J., Margittai E., Puskas F., Szaraz P., Szelenyi P., Banhegyi G. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. V. 1852. P. 826–838.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.015>
156. Xiao M., Zhong H., Xia L., Tao Y., Yin H. // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. V. 111. P. 316–327.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.363>
157. Fedorova T.N., Logvinenko A.A., Poleshchuk V.V. // *Neurochem. J.* 2019. V. 13. P. 391–395.
<https://doi.org/10.1134/S1819712419040020>
158. Kruman I., Bruce-Keller A.J., Bredesen D., Waeg G., Mattson M.P. // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 5089–5100.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-13-05089.1997>
159. Abarikwu S.O., Pant A.B., Farombi E.O. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. V. 110. P. 441–448.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00834.x>
160. Kraemer B.R., Snow J.P., Vollbrecht P., Pathak A., Valentine W.M., Deutch A.Y., Carter B.D. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 21205–21216.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m114.563403>
161. Poli G., Schaur R.J., Siems W.G., Leonarduzzi G. // *Med. Res. Rev.* 2008. V. 28. P. 569–631.
<https://doi.org/10.1002/med.20117>
162. Shin Y., White B.H., Uh M., Sidhu A. // *Brain Res.* 2003. V. 968. P. 102–113.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)04279-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)04279-8)
163. Fleuranceau-Morel P., Barrier L., Fauconneau B., Piriou A., Huguet F. // *Neurosci. Lett.* 1999. V. 277. P. 91–94.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00652-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00652-7)
164. Romano A., Serviddio G., Calcagnini S., Villani R., Giudetti A.M., Cassano T., Gaetani S. // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. V. 111. P. 281–293.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046>
165. Gray R., Ives N., Rick C., Patel S., Gray A., Jenkinson C., McIntosh E., Wheatley K., Williams A., Clarke C.E. // *Lancet*. 2014. V. 384. P. 1196–1205.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60683-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60683-8)
166. Witt P.A.L., Fahn S. // *Neurology*. 2016. V. 86. P. S3–S12.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002509>
167. Mählknecht P., Iranzo A., Högl B., Frauscher B., Müller C., Santamaria J., Tolosa E., Serradell M., Mitterling T., Gschliesser V., Goebel G., Brugger F., Scherfler C., Poewe W., Seppi K. // *Neurology*. 2015. V. 84. P. 654–658.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001265>
168. Cenci M.A. // *Front. Neurol.* 2014. V. 5. P. 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00242>
169. Poewe W., Antonini A. // *Mov. Disorders*. 2015. V. 30. P. 114–120.
<https://doi.org/10.1002/mds.26078>
170. Müller T. // *Drugs*. 2015. V. 75. P. 157–174.
<https://doi.org/10.1007/s40265-014-0343-0>
171. Seppi K., Weintraub D., Coelho M., Perez-Lloret S., Fox S.H., Katzenschlager R., Hametner E.M., Poewe W., Rascol O., Goetz C.G., Sampaio C. // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. S42–S80.
<https://doi.org/10.1002/mds.23884>
172. Ferreira J.J., Lees A., Rocha J.F., Poewe W., Rascol O., Soares-da-Silva P. // *Lancet Neurol.* 2016. V. 15.

- P. 154–165.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00336-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00336-1)
173. *Schapira A.H.V.* // *CNS Drugs*. 2011. V. 25. P. 1061–1071.
<https://doi.org/10.2165/11596310-000000000-00000>
174. *Birkmayer W., Riederer P., Ambrozi L., Youdim M.B.* // *Lancet*. 1977. V. 309. P. 439–443.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91940-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91940-7)
175. *Connolly B.S., Lang A.E.* // *JAMA*. 2014. V. 311. P. 1670–1683.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
176. *Jankovic J., Poewe W.* // *Curr. Opin. Neurol.* 2012. V. 25. P. 433–447.
<https://doi.org/10.1097/wco.0b013e3283542fc2>
177. *Voon V., Mehta A.R., Hallett M.* // *Curr. Opin. Neurol.* 2011. V. 24. P. 324–330.
<https://doi.org/10.1097/wco.0b013e3283489687>
178. *de Lima M.S., de Oliveira Soares B.G., Reisser A.A., Farrell M.* // *Addiction*. 2002. V. 97. P. 931–949.
<https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00209.x>
179. *Carroll F.I., Lewin A.H., Boja J.W., Kuhar M.J.* // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 969–981.
<https://doi.org/10.1021/jm00084a001>
180. *Carroll F.I., Howell L.L., Kuhar M.J.* // *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. P. 2721–2736.
<https://doi.org/10.1021/jm9706729>
181. *Carroll F.I., Lewin A.H., Abraham P., Parham K., Boja J.W., Kuhar M.J.* // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. P. 883–886.
<https://doi.org/10.1021/jm00113a008>
182. *El-Moselhy T.F., Avor K.S., Basmadjian G.P.* // *Archiv der Pharmazie*. 2001. V. 334. P. 275–278.
[https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200109\)334:8/9%3C275::AID-ARDP275%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200109)334:8/9%3C275::AID-ARDP275%3E3.0.CO;2-B)
183. *Plisson C., McConathy J., Martarello L., Malveaux E.J., Camp V.M., Williams L., Votaw J.R., Goodman M.M.* // *J. Med. Chem.* 2004. V. 47. P. 1122–1135.
<https://doi.org/10.1021/jm030384e>
184. *Blough B.E., Keverline K.I., Nie Z., Navarro H., Kuhar M.J., Carroll F.I.* // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. P. 4029–4037.
<https://doi.org/10.1021/jm020098n>
185. *Carroll F.I., Blough B.E., Nie Z., Kuhar M.J., Howell L.L., Navarro H.A.* // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 2767–2771.
<https://doi.org/10.1021/jm040185a>
186. *Zou M.F., Kopajtic T., Katz J.L., Newman A.H.* // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 2908–2916.
<https://doi.org/10.1021/jm0300375>
187. *Raje S., Cornish J., Newman A.H., Cao J., Katz J.L., Eddington N.D.* // *Pharm. Res.* 2005. V. 22. P. 603–612.
<https://doi.org/10.1007/s11095-005-2488-8>
188. *Andersen P.H.* // *Eur. J. Pharmacol.* 1989. V. 166. P. 493–504.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90363-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90363-4)
189. *Izenwasser S., Werling L.L., Cox B.M.* // *Brain Res.* 1990. V. 520. P. 303–309.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91719-W](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91719-W)
190. *Matecka D., Rothman R.B., Radesca L., de Costa B.R., Dersch C.M., Partilla J.S., Pert A., Glowa J.R., Wojnicki F.H., Rice K.C.* // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 4704–4716.
<https://doi.org/10.1021/jm960305h>
191. *Matecka D., Lewis D., Rothman R.B., Dersch C.M., Wojnicki F.H., Glowa J.R., DeVries A.C., Pert A., Rice K.C.* // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. P. 705–716.
<https://doi.org/10.1021/jm9606599>
192. *Tomlinson I.D., Mason J., Burton J.N., Blakely R., Rosenthal S.J.* // *Tetrahedron*. 2003. V. 59. P. 8035–8047.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)01179-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)01179-7)
193. *Carter D.S., Cai H.Y., Lee E.K., Iyer P.S., Lucas M.C., Roetz R., Schoenfeld R.C., Weikert R.J.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 3941–3945.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.008>

Role of Oxidative Stress in the Etiology of Parkinson's Disease. Advanced Therapeutic Products

A. V. Lavrova*, #, N. M. Gretskaya*, and V. V. Bezuglov*

*Phone: +7 (495) 330-65-92; e-mail: alinalavrova1@gmail.com

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

The etiology of Parkinson's disease is not exactly known. However, it has been established that oxidative stress is a key factor initiating and accelerating neurodegeneration. The lack of clear understanding of the etiology and the delayed manifestation of the disease symptoms complicate the prevention and drugs development for the etiotropic therapy of Parkinson's disease. Nevertheless, modern medicine is able to maintain the patient's quality of life by providing symptomatic treatment with drugs that increase dopamine levels and, thereby, eliminate the motor symptoms of the disease. This article discusses the mechanisms of oxidative stress in dopaminergic neurons, provides an overview of modern agents for the treatment of Parkinson's disease that maintain dopamine levels in synapses, and proposes a promising approach aimed at eliminating oxidative stress in cells of the dopaminergic system.

Keywords: Parkinson's disease, dopaminergic system, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, levodopa, dopamine transporter, dopamine agonists, dopamine reuptake inhibitors