
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ПАРКИНСОНИЗМА
И НОВЫХ ПОДХОДОВ МУЛЬТИСИСТЕМНОЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ**

© 2025 г. Ю. И. Сысоев^{1,*}, Д. С. Калинин^{2,3}, А. Э. Махортых³, П. Е. Мусиенко^{2,3,4,**}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³Научный центр генетики и наук о жизни, направление “Нейробиология”, научно-технологический университет “Сириус”, Федеральная территория Сириус, Россия

⁴Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

*E-mail: susoyev92@mail.ru

**E-mail: pol-spb@mail.ru

Поступила в редакцию 23.04.2025 г.

После доработки 15.05.2025 г.

Принята к публикации 15.05.2025 г.

Паркинсонизм является одним из наиболее распространенных неврологических синдромов, при котором происходит нарушение работы дофаминергической системы головного мозга. Одними из первых страдают локомоторная и постуральная функции. На сегодняшний день механизмы развития паркинсонизма во многом не изучены, и требуется поиск новых этиопатогенетических методов лечения. Трансгенные нокаутные (knockout, KO) животные являются уникальным модельным объектом для изучения молекулярно-генетических основ функционирования мозга в норме и патологии. В настоящем обзоре рассмотрены некоторые трансгенные животные, используемые для изучения нарушений экстрапирамидного нигростриарного контроля спинальных и стволовых сенсомоторных сетей. Крысы с дефицитом дофаминавого транспортера (dopamine transporter knockout, DAT-KO) широко используются для исследования дофаминовой системы; введение блокатора синтеза дофамина альфа-метил-пара-тирозина (AMPT) этим животным позволяет создать уникальную экспериментальную модель обратимого паркинсонизма. В ранних работах показано влияние следовых аминов (trace amines, TA) и их рецепторов (trace amine associated receptors, TAAR) TAAR1 и TAAR5 на уровень дофамина и состояние дофаминовых нейронов, а также установлено улучшение двигательных способностей и координационных навыков TAAR-KO животных по сравнению с животными дикого типа. На основе этого можно предположить, что воздействие на рецепторы к следовым аминам при симптомах паркинсонизма может привести к восстановлению работы системы дофаминовых нейронов и компенсации двигательных расстройств. Электрическая стимуляция спинного мозга способна активировать нейронные сети, усиливать синаптическую пластичность и способствовать восстановлению функций при нарушении дофаминергической нейромедиации. В сочетании с воздействием на рецепторы следовых аминов этот подход в рамках стратегии ранее предложенной мультисистемной нейрореабилитации может способствовать достижению синергетического терапевтического эффекта.

Ключевые слова: паркинсонизм, дофаминовая система, следовые амины, TAAR, двигательная функция, нокаутные модели, мыши, крысы

DOI: 10.31857/S0869813925080027, EDN: NACMBC

МЕХАНИЗМЫ ДОФАМИНОВОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

Дофамин (ДА) – это важнейший гормон и нейромедиатор, относящийся к семейству катехоламинов. Он синтезируется в дофаминергических нейронах мозга в ходе двухступенчатого процесса. Первый, лимитирующий по скорости этап включает гидроксилирование тирозина ферментом тирозингидроксилазой (ТГ) с образованием L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА). Далее ДОФА-декарбоксилаза превращает L-ДОФА в дофамин, удаляя карбоксильную группу [1].

По мере синтеза в пресинаптическом окончании дофамин накапливается в синаптических везикулах и формирует резервный пул. Этот процесс осуществляется с помощью везикулярного транспортера моноаминов VMAT2, который переносит молекулы дофамина из цитоплазмы нейрона внутрь синаптических пузырьков [2]. После выделения в синаптическую щель и взаимодействия с рецепторами ДА подвергается ферментативному расщеплению. Этот процесс осуществляется последовательно моноаминоксидазой (МАО), альдегиддегидрогеназой и катехол-О-метилтрансферазой (COMT). В nigrostriарной системе ключевым механизмом прекращения дофаминергической передачи служит обратный захват нейромедиатора в пресинаптические окончания через мембранный дофаминовый транспортер (DAT). Данный процесс выполняет две важные функции: обеспечивает доступ пресинаптических ферментов к дофамину для его деградации и способствует восполнению запасов нейротрансмиттера, критически важных для поддержания стабильной ДА-трансмиссии.

Дофамин как нейромедиатор крайне важен в регуляции физиологических функций, поскольку, модулируя работу базальных ганглиев и лимбической системы, контролирует поведение, эмоции, когнитивную деятельность и секрецию ряда гормонов (например, пролактина) [3] (рис. 1а). Широкий спектр центральных и периферических функций, регулируемых дофамином, реализуется через пять типов метаботропных G-белок-связанных рецепторов. При взаимодействии ДА с рецептором происходит активация G-белка, который в зависимости от подтипа рецептора либо стимулирует, либо ингибирует активность аденилатциклазы. Это приводит к изменению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – важнейшего вторичного мессенджера дофаминергической системы [4]. Дофаминовые рецепторы классифицируют на две основные группы: D1-подобные (D1, D5) – обладают активирующим действием; D2-подобные (D2, D3, D4) – оказывают ингибирующий эффект. Однако современные исследования показывают, что эти рецепторы существенно различаются по молекулярной структуре, внутриклеточным сигнальным путям и тканевой локализации. Такое разнообразие объясняет многогранность физиологических функций дофамина и сложность его регуляторного влияния как в ЦНС, так и в периферических органах.

Дофаминергическая система представляет собой сложноорганизованную нейронную сеть, включающую несколько функциональных подсистем. Особое значение для моторного контроля имеет nigrostriарный путь – один из четырех основных дофаминергических трактов ЦНС. Анатомически он связывает компактную часть черной субстанции (ЧСк) в среднем мозге с дорсальным стриатумом (хвостатое ядро и скорлупа). ЧСк содержит группу дофаминергических нейронов, аксоны которых образуют синаптические связи с двумя различными типами ГАМК-ергических средних шипиковых нейронов в стриатуме. Данные нейрональные популяции стриатума дифференцируются по экспрессии дофаминовых рецепторов: первая группа характеризуется наличием D1-рецепторов, вторая – D2-рецепторов [5]. Активация D1-рецепторов запускает последовательность нейрональных переключений, приводящих к торможению внутреннего сегмента бледного шара, растормаживанию вентролатерального ядра таламуса и последующей активации моторной коры, что способствует инициации двигательного акта. Этот физиологический механизм, прямой путь базальных ганглиев, обеспечивает облегчение запуска движений за счет усиления передачи возбуждающих сигналов от

коры больших полушарий к стриатуму. В противоположность этому, не прямой путь базальных ганглиев, опосредованный D2-положительными средними шипиковыми нейронами, выполняет функцию подавления избыточных и нежелательных двигательных актов через торможение стриатума, субталамического ядра и других компонентов nigrostriарной системы. Согласно современным представлениям, базальные ганглии играют ключевую роль в регуляции двигательных программ, осуществляя их селективное включение и выключение, причем эти стереотипные последовательности движений контролируются нейронными сетями ствола головного и спинного мозга. Важно отметить, что в соответствии с этой гипотезой конечными акцепторами регулирующих влияний базальных ганглиев являются не только вентролатеральное ядро таламуса, но и различные структуры ствола мозга, что подчеркивает сложный многоуровневый характер организации двигательного контроля [6]. Физиологическая роль черной субстанции заключается в тонкой регуляции функционального равновесия между прямым и непрямым путями базальных ганглиев. Посредством одновременной стимуляции прямого пути и ингибирования непрямого пути черной субстанции обеспечивается плавное выполнение произвольных двигательных актов и точный контроль запуска стереотипных двигательных программ [7].

Нигростриарный дофаминовый путь является главным элементом экстрапирамидной системы, которая отвечает за бессознательный контроль тонуса мышц, позы тела, мимики и пластичности при разных формах локомоторного поведения [8]. Наряду

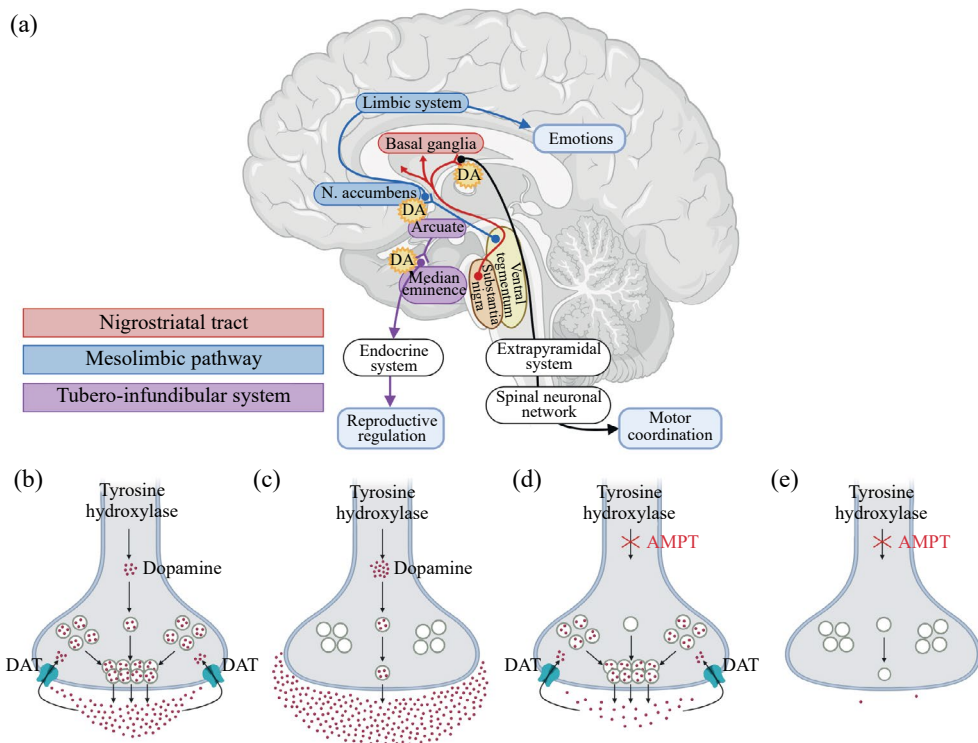


Рис. 1. Дофаминовая система и модели для изучения дофамин-ассоциированных заболеваний. (а) – Расположение ядер дофаминовых нейронов и их проекций в головном и спинном мозге. (б) – Нормальная функция дофаминовой системы у крыс дикого типа. (с) – Гиперфункция дофаминовой системы у DAT-KO крыс. (д) – Умеренная гипофункция дофаминовой системы у крыс дикого типа с блокадой синтеза дофамина. (е) – Выраженная гипофункция дофаминовой системы у DAT-KO крыс с блокадой синтеза дофамина (DDD крысы).

с другими моноаминами, дофаминергические нисходящие проекции осуществляют контроль спинального сенсомоторного аппарата [9]. Нарушения в этой системе ведут к развитию таких сенсомоторных заболеваний, как паркинсонизм, мышечная ригидность и тремор, гипо- и гиперкинезам и др. [10]. Для поиска терапевтических средств и понимания механизмов формирования дофамин-ассоциированных заболеваний, а также исследования физиологических и молекулярно-генетических механизмов развития паркинсонизма в последние годы становятся все более актуальными модели нокаутных животных.

В ЦНС сила передачи клеточного сигнала определяется соотношением между выбросом медиатора, длительностью его действия и чувствительностью к нему рецепторов. Одним из наиболее значимых механизмов регуляции дофаминовой передачи является контроль за процессом обратного захвата дофамина из синаптической щели посредством дофаминового транспортера (DAT). Расположенный на пресинаптической мембране DAT захватывает дофамин из внеклеточной среды и транспортирует его обратно в медиаторные везикулы нейронных терминалей (рис. 1b), регулируя время действия медиатора на постсинаптическую мембрану [11–17]. DAT относится к группе мембранных моноаминовых транспортеров, к которому также относятся транспортеры серотонина (SERT) и норадреналина (NET). Все моноаминовые транспортеры принадлежат к большому семейству Na^+/Cl^- -зависимых транспортеров, которое также включает транспортеры гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина, пролина, бетаина и таурина [14]. DAT был идентифицирован в мозге млекопитающих и у таких беспозвоночных, как *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*. При этом степень его гомологии между человеком и лабораторными животными весьма высока, особенно это справедливо для грызунов (> 90%).

DAT-KO И DDD КРЫСЫ – УНИКАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Животные с нокаутами генов, кодирующих различные звенья нейромедиаторных процессов, широко используются для моделирования множества неврологических заболеваний. В частности, животные, дефицитные по DAT (DAT-KO), оказались весьма востребованы для моделирования дофамин-ассоциированных расстройств. Ранее полученные DAT-KO мыши используются для изучения распространенного в настоящее время синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [18]. Преимуществом данной линии животных является, помимо наличия внешних признаков, сходная этиология заболевания: при СДВГ у людей была показана ассоциация с мутацией гена дофаминового транспортера [19]. Поскольку у DAT-KO мышей отсутствует механизм обратного захвата дофамина из синаптической щели, при блокаде инъекцией АМРТ (alpha-methyl-p-tyrosine) синтеза дофамина его внеклеточная концентрация снижается до нуля (рис. 1e). Так была создана модель паркинсонизма (дофамин-дефицитные DAT-KO мыши, DDD). DDD животные показывают внешние признаки прогрессивной стадии болезни Паркинсона, в том числе акинезию и ригидность. Также было показано, что при введении DDD мышам L-DOPA их способность к движению восстанавливается [17, 20]. Однако модель мыши имеет ряд существенных недостатков, например, мелкий размер и высокую подвижность, что ограничивает проведение и анализ комплексных локомоторных и поструральных тестов. В связи с этим очевидно преимущество работы на более крупных модельных объектах. Одним из таких объектов, хорошо изученным и давно используемым, является лабораторная крыса, однако возможности направленного изменения ее генома до последнего времени были ограничены. Только к 2018 г. благодаря технологии ZNFs (Zinc-Finger Nucleases) были созданы нарушения в гене DAT у крыс линии Wistar Han и получена линия DAT-KO [21]. Такая технология

стала важным фактором в развитии медицинских исследований заболеваний ЦНС. Полученные DAT-KO крысы с нокаутом гена дофаминового транспортера (рис. 1) являются уникальным модельным объектом для изучения роли дофамина в контроле локомоторного поведения, а при введении блокатора синтеза дофамина АМРТ служат релевантной моделью двигательных и поструральных нарушений при паркинсонизме, что было показано в недавнем исследовании (рис. 2). Так, у животных с почти полным отсутствием дофамина происходит билатеральная коактивация флексоров и экстензоров [22].

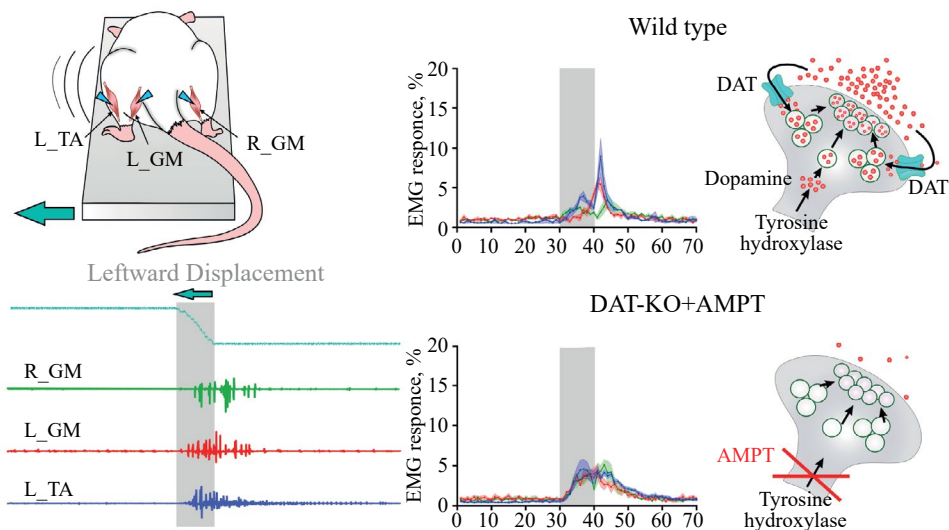


Рис. 2. Оценка поструральных функций у крыс в модели паркинсонизма. Электромиографическая активность мышц левой задней конечности: *tibialis anterior m.* (TA_L), левой (GM_L) и правой (GM_R) *gastrocnemius medialis* в ответ на латеральное смещение опорной платформы у крыс дикого типа с нормальным содержанием дофамина (WT) и при почти полном его отсутствии у DAT-KO после введения АМПТ (DAT-KO + АМПТ) (по [22]).

СРАВНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДОФАМИН-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выбор адекватной экспериментальной модели является ключевым условием для установления механизмов развития патологических процессов в нервной системе, интерпретации получаемых данных и выявления новых методов лечения [23]. Наиболее часто используемые подходы для изучения механизмов и лечения заболеваний, связанных с дофамином в экспериментальном моделировании на животных, это нейротоксины и средства, истощающие запасы дофамина [24, 25]. Острая доза нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) вызывает блокаду митохондриального комплекса, увеличивает окислительный стресс и в конечном итоге вызывает гибель клеток черной субстанции и нейровоспаление. Нейродегенерация происходит в течение нескольких часов и стабилизируется в течение нескольких дней [26], а индуцированный двигательный дефицит может со временем восстанавливаться [27]. Многократные инъекции низких доз МРТР вызывают развитие симптомов в течение нескольких месяцев, которые остаются стабильными и в последующие несколько месяцев [28]. Другими

словами, использование этого нейротоксина накладывает ограничения по времени как на стабилизацию модели, так и на возможную продолжительность исследования с непредсказуемыми исходами. Другой распространенный нейротоксин, 6-гидроксидофамин (6-OHDA), при односторонней инъекции приводит к асимметричным двигательным нарушениям и ротационному поведению [26], тогда как двусторонние инъекции часто вызывают адипсию, афагию, судороги и высокую смертность [29]. Это существенно затрудняет моделирование и оценку сенсомоторных нарушений. Средства, истощающие запасы дофамина, уменьшают количество медиатора, доступного для синаптического высвобождения, двумя способами [30]. Первый заключается в блокаде везикулярных переносчиков моноаминов (VMAT) резерпином или тетрабеназином, которые имеют множество побочных эффектов, связанных с системным действием, и влияют также на высвобождение гистамина, норадреналина и серотонина. Второй способ – это ингибирование тирозингидроксилазы под действием АМРТ. Известно, что тирозингидроксилаза является необходимым ферментом для превращения тирозина в ДОФА, который в свою очередь последовательно превращается в дофамин и норадреналин. Было показано, что введение АМРТ крысам вызывает снижение уровня дофамина и норэпинефрина у крыс дикого типа с одинаковой динамикой в течение первого часа [31]. Но у животных, нокаутных по дофаминовому транспортеру, содержание дофамина снижается значительно, а уровень норадреналина остается не менее 75% от контроля и не отличается от мышей дикого типа [32]. Можно предположить, что введение АМТР DAT-KO крысам может быть использовано для моделирования гиподофаминовых состояний, таких как паркинсонизм, ранняя дискинезия и негативная симптоматика шизофрении. В пилотных экспериментах на этих животных наблюдалось быстрое развитие моторного дефицита: уже через 10 мин после введения АМРТ у крыс DAT-KO нарушалась инициация движения, а через 40 мин – тремор и акинезия, и это состояние продолжалось несколько часов (рис. 2), после чего двигательная функция постепенно восстановилась. Таким образом, DDD представляет собой удобную, быструю и, что немаловажно, обратимую модель прогрессирующего развития заболеваний, связанных со снижением дофаминовой иннервации. Она может быть использована для изучения патогенетических механизмов двигательных нарушений, а также для разработки методов терапии и их апробации, в частности, глубинной стимуляции мозга, стимуляции спинного мозга или фармакологических методов нейромодуляции.

ПАРКИНСОНИЗМ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Паркинсонизм относится к заболеваниям экстрапирамидной системы, которое вызвано прогрессирующим нарушением функции или гибелью дофаминовых нейронов, прежде всего в черной субстанции, а также и в других отделах ЦНС [33]. Недостаточная выработка дофамина ведет к активирующему влиянию базальных ганглиев на кору головного мозга. Паркинсонизм как неврологический синдром характеризуется рядом симптомов: тремором, мышечной ригидностью, гипокинезией, постуральной неустойчивостью [34, 35]. В большинстве случаев к паркинсонизму приводит болезнь Паркинсона, которая является наиболее частым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера [36]. Частота заболеваемости колеблется от 60 до 140 человек на 100 тысяч населения, число больных значительно увеличивается среди представителей старшей возрастной группы. Существующие методы ранней диагностики, консервативного и оперативного лечения позволяют значительно улучшить качество жизни больных и замедлить прогрессирование болезни [37, 38]. Подходы к лечению болезни Паркинсона и в целом паркинсонизма можно разделить на фармакологические и нефармакологические. К фармакологическим, в первую очередь, будут относиться леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов (пририбедил, прамипексол, бромокриптин

и ропинирол), а также ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В, селегилин, разагилин) [39]. Последние препараты имеют эффективность только на ранних стадиях заболевания, а леводопа, несмотря на высокую эффективность, имеет серьезное осложнение в виде постепенно развивающейся дискинезии [40]. Для относительно молодых пациентов с устойчивым тремором могут быть использованы антихолинергические препараты (тригексифенидил, бипериден), однако их следует использовать с осторожностью ввиду возникающих когнитивных нарушений, задержки мочеиспускания, запоров и других побочных эффектов [41]. Таким образом, имеющиеся фармакотерапевтические подходы лечения паркинсонизма не всегда эффективны и могут вызывать нежелательные побочные лекарственные реакции, поэтому требуется разработка новых фармакологических, нефармакологических и комплексных комбинаторных методов этиологической, патогенетической и симптоматической терапии. К нефармакологическим подходам можно отнести упражнения на тренировку ходьбы и поддержания баланса [42], тренировку с отягощениями [43], ходьбу на беговой дорожке [44], растяжку [42], аэробные нагрузки [42], а также хореографию [45, 46]. Показана эффективность физиотерапии, акупунктуры и речевой терапии (тренировка речи и глотания). Приведенные мероприятия могут снижать выраженность двигательных и поструральных нарушений, а также гипопонии и дисфагии [47]. К наиболее перспективным нефармакологическим подходам лечения болезни Паркинсона и паркинсонизма можно отнести стимуляционные методы реабилитации, в частности, глубинную электрическую стимуляцию (ГСМ) головного мозга (Deep brain stimulation, DBS) и электрическую стимуляцию спинного мозга (ЭССМ). ГСМ включает в себя хирургическую имплантацию (унилатерально или билатерально) стимулирующих электродов в субталамические ядра или бледный шар. Стимулируя данные области, можно добиться снижения выраженности двигательных симптомов, тремора и дискинезии [48].

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАРКИНСОНИЗМА

Метод ЭССМ является перспективным как для изучения спинальных нейрональных механизмов сенсомоторной активности [9, 49], так и для лечения параличей после поражения спинного мозга, пороков развития (spina bifida), артрогрипоза и ДЦП [50, 51]. С использованием математического моделирования и нейрофизиологических экспериментов [52] было показано, что механизм действия электрической стимуляции основан на стимуляции сенсорных путей дорсальных корешков и дорсального канатика и полисинаптической активации нейронных сетей спинного и головного мозга [53, 54]. В модельных исследованиях паркинсонизма установлено, что электрическая стимуляция дорсальной поверхности спинного мозга в определенной степени компенсирует двигательные нарушения у мышей, крыс и обезьян [55, 56]. Предполагается, что стимуляция дорсальных столбов активирует соматосенсорные пути и десинхронизирует патологические кортикостриарные осцилляции, ответственные за проявление симптомов паркинсонизма [57].

При ЭССМ электроды можно позиционировать на/под твердой мозговой оболочке (эпидуральная/субдуральная ЭССМ) [58, 59], в позвонках (трансвертебральная ЭССМ) или на коже (чрескожная ЭССМ) [60], что не требует инвазивной, как при ГСМ, нейрохирургической операции и снижает риски соответствующих послеоперационных осложнений. Ряд исследований продемонстрировали положительные эффекты ЭССМ на восстановление локомоторной функции у пациентов с паркинсонизмом [61, 62], получены позитивные результаты в отношении тремора [63], однако эффект был ограниченный, поструральная неустойчивость и некоторые другие симптомы оставались без изменения. В пилотном исследовании с участием пяти пациентов с болезнью

Паркинсона был предложен реабилитационный подход с использованием чрескожной магнитной стимуляции: три двухминутные стимуляционные сессии приводили к значительному улучшению локомоторной функции, что было показано спустя 7 дней после стимуляции [64]. Исследования малоинвазивных и неинвазивных стимуляционных техник, позволяющих эффективно воздействовать на структуры, управляющие позой и локомоцией, являются важной задачей, решение которой позволит значительно расширить возможности нейрореабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. Требуется дальнейшее развитие методов стимуляции спинного мозга и самое внимательное изучение параметров, зоны и алгоритмов воздействия на животных моделях для восстановления сенсомоторных функций при паркинсонизме.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в создании нейросовместимых материалов и эластичных имплантов на их основе с целью более тонкого контакта с нейрональными путями и более специфичных ответов при стимуляции и регистрации активности нейронных сетей спинного мозга [65, 66]. При этом используется мягкая, основанная на эластомерах биоэлектроника, которая может быть имплантирована под твердую мозговую оболочку у крыс [65]. Была разработана технология быстрой печати на 3D-биопринтере мягких биосовместимых материалов, в процессе которой роботизировано наносятся маловязкие электропроводящие чернила струйным принтером, экстразируются изолирующие силиконовые пасты и проводится активация поверхностей электродов плазмой. Эта технология может быть использована для создания прототипов индивидуальных наборов электродов, адаптированных к конкретным анатомическим условиям, функциям и экспериментальным моделям. Печатные биоэлектронные интерфейсы обеспечивают долгосрочную интеграцию и функциональную стабильность, что было показано при помощи мониторинга и активации нейронных путей в головном и спинном мозге, а также в нервно-мышечной системе у кошек, крыс и рыб *Danio rerio* [67]. Эта технология может сделать безопаснее биоэлектронику для нейропротезирования и позволяет персонализировать ее. Геометрия и размеры импланта выполняются с учетом анатомии конкретных отделов спинного или головного мозга. Мягкий спинальный имплант состоит из силиконовой основы, растяжимых металлических проводников, эластических электродов из платиново-силиконовых композитных наноматериалов. Также может быть интегрирован микроканал для введения лекарственных средств. Из-за своей гибкости и растяжимости имплант соответствует механическим свойствам естественной твердой мозговой оболочки. По этой причине имплант получил название “электронная твердая мозговая оболочка”, или “e-dura implant” [65]. Даже в субдуральном пространстве спинного мозга крыс мягкие имплантаты вызывали ограниченную реакцию на инородное тело и показали очень высокий уровень биосовместимости. Субдуральная локализация позволяла очень локально вводить химические препараты, что уменьшает их эффективную концентрацию и побочные эффекты. Это также давало возможность проводить высокоточные нейронные записи со спинного или головного мозга, одновременную электрическую и химическую нейромодуляцию, которая восстанавливает локомоторную функцию крыс с тяжелой травмой спинного мозга [65]. Благодаря этому был предложен и успешно апробирован на крысах и приматах алгоритм пространственно-временной нейромодуляции [68, 69], который позволяет адресно и очень эффективно воздействовать на распределенные в спинном мозге нейронные сети с целью восстановления специфических аспектов сенсомоторной активности.

АКТИВАЦИЯ ДОФАМИНОВОЙ СИСТЕМЫ У TAAR-КО ЖИВОТНЫХ

Следовые амины (trace amines, TA) структурно близки к классическим моноаминергическим нейротрансмиттерам и играют важную роль в регуляции двигательного, пищевого, а также других форм поведения у беспозвоночных. Функции следовых

аминов у позвоночных, и в частности млекопитающих, во многом остаются неясными. При этом интересно, что аномальные уровни следовых аминов были обнаружены у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и другими дофамин-ассоциированными заболеваниями (СДВГ, шизофренией, депрессией) [70]. Установление функций следовых аминов в физиологии млекопитающих могло бы дать ответы на многие вопросы в патологии и фармакологии центральной моноаминергической передачи в нервной системе. В недавних исследованиях у человека были идентифицированы новые классы рецепторов следовых аминов (*trace amines associated receptors*, TAARs, TAAR1-TAAR9), что дает новые возможности для изучения функциональной роли эндогенных следовых аминов в физиологии млекопитающих и их потенциальной значимости для развития новых подходов фармакотерапии заболеваний человека [71].

К наиболее изученным рецепторам следовых аминов относятся рецепторы 1-го типа (TAAR1). В головном мозге высокая концентрация TAAR1 выявлена в областях, относящихся к моноаминергической системе, в первую очередь, черной субстанции (*substantia nigra*), вентральной области покрышки (*ventral tegmental area*), голубому пятну (*locus coeruleus*), ядрам шва (*raphe nuclei*), а также к структурам-мишеням их проекций: гипоталамусу, гиппокампу, амигдале, префронтальной коре, хвостатому ядру (*n. caudatus*), прилежащему ядру (*n. accumbens*) [70, 72–78]. Активация TAAR1 с помощью селективных эндогенных агонистов способствует модуляции дофаминергической передачи [79, 80]. В физиологически значимых концентрациях частичную агонистическую активность в отношении TAAR1 проявляют дофамин и серотонин [81]. Один из основных путей этого влияния – рецепторы дофамина 2-го типа (D2); в частности, выявлена способность TAAR1 образовывать гетеродимер с рецепторами D2, что, в свою очередь, воздействует на цАМФ-зависимый и G-зависимый сигналинг клетки [80, 82]. Основные пути взаимодействия двух систем представлены на рис. 3.

В целом TAAR1 участвуют как в синтезе и метаболизме дофамина, так и в его высвобождении, проявляя ингибирующее действие; они также задействованы во взаимодействии с дофаминовыми рецепторами на постсинаптической мембране. Помимо этого, показано, что TAAR1 взаимодействует с транспортером дофамина DAT, везикулярным моноаминовым транспортером VMAT2 и норадреналиновым транспортером NET [83]. У животных, нокаутных по гену, кодирующему TAAR1, наблюдалось увеличение скорости спонтанных разрядов и деполяризационный сдвиг мембранного потенциала покоя дофаминергических нейронов [74]. Все эти данные подтверждают гипотезу о том, что TAAR1 является модулятором дофаминовой нейротрансмиссии. В недавних работах было обнаружено, что у мышей TAAR5-KO количество дофаминовых нейронов, уровни дофамина и его метаболитов в полосатом теле повышены, что указывает на возможное увеличение пролиферации дофаминовых нейронов. Кроме того, анализ экспрессии бета-галактозидазы, связанной с локализацией TAAR5 у нокаутных по данному гену мышей, показал, что TAAR5 присутствует в основных нейрогенных областях мозга, таких как субвентрикулярная зона (SVZ), субгранулярная зона (SGZ) и менее охарактеризованная потенциально нейрогенная зона, окружающая третий желудочек. Прямой анализ нейрогенеза с использованием специфических маркеров даблкортина (DCX) и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) выявил двукратное увеличение количества пролиферирующих нейронов в SVZ и SGZ мышей TAAR5-KO, но такие маркеры не были обнаружены у мутантных или контрольных мышей в областях, окружающих 3-й желудочек. Эти наблюдения показывают, что TAAR5 участвует не только в регуляции эмоционального статуса, но также в нейрогенезе (*adult neurogenesis*), дофаминовой нейротрансмиссии и сенсомоторном контроле [84–86]. Таким образом, будущие лиганды TAAR1 и TAAR5 могут оказывать не только антипсихотическое и/или анксиолитическое действие, но также могут предоставить новые возможности лечения нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона.

общепринятыми в медицинской практике как при отдельном, так и совместном применении, что позволило справиться с некоторыми из когнитивных и двигательных симптомов паркинсонизма [87]. Во время локомоторной активности нейроны ЦНС выделяют дофамин, как и другие моноамины, в различных областях ствола головного мозга и в большинстве пластин Рекседа серого вещества пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга [89]. Моноаминергические входы действуют через объемную передачу (volume neurotransmission) [90], и также модулируются TAARs как постсинаптически, так и пресинаптически, что можно заложить в основу разработки подходов заместительной терапии при расстройствах работы спинальных локомоторных сетей. Назначение препаратов L-DOPA для компенсации поражения дофаминергических нейронов у пациентов с болезнью Паркинсона уже вошло в общепринятую медицинскую практику. TAAR1 локализованы (рис. 4) в дофаминергических нейронах черной субстанции [70], вентральной области покрышки [70, 74] и стриатума [91]. Его активация приводит к подавлению избыточной активности дофаминовых нейронов, что может предотвращать эксайтотоксичность и нейродегенерацию, а блокада – напротив увеличивать выброс дофамина [74]. TAAR5 участвует в регуляции нейрогенеза в субвентрикулярной и субгранулярной зонах мозга, а его нокаут приводит к повышенному уровню дофамина и пролиферации дофаминергических нейронов, что указывает на потенциальную роль в компенсаторных механизмах при паркинсонизме [84]. Ранее было показано, что электрическая и фармакологическая стимуляция, воздействуя на специфические аспекты сенсомоторной активности, при совместном применении могут более эффективно компенсировать утраченные активирующие и модулирующие внутримозговые команды после тяжелого повреждения спинного и головного мозга [92–94]. Было обнаружено, что одновременная манипуляция несколькими моноаминовыми рецепторами в сочетании со стимуляцией спинного мозга [9] может приводить к “сохраняющей”, “суммирующей” или “синергетической” модуляции специфических двигательных функций спинальных крыс (стабильность, координация, сила локомоции и др.). Сохраняющая регулировка характеризовалась модуляцией свойств двигательного паттерна, относящихся к отдельным моноаминовым рецепторам, которые были сохранены при комбинаторной стимуляции. Если происходило частичное перекрытие паттернов модуляции конкретных рецепторов, их одновременная активация приводила к суммарным эффектам на те характеристики, которые модулировались активацией каждого рецептора индивидуально. Наконец, было обнаружено, что манипуляции несколькими рецепторными системами одновременно могут способствовать синергетическому сильному эффекту на восстановление свойств локомоторной активности. Схожий подход мультисистемной нейрореабилитации [88] возможно использовать и в случае паркинсонизма (рис. 4). В будущем этот подход может комбинироваться с классической симптоматической терапией приема L-DOPA. Для адресного воздействия на нейронные сети могут быть созданы электрохимические нейропротезы [65], представляющие собой вживляемые биосовместимые мультиэлектродные и хемотродные интерфейсы [66, 95].

Предстоящие исследования должны быть направлены на разработку селективных TAAR-лигандов, включая синтез соединений, избирательно действующих на TAAR1 и TAAR5, создание биоэлектронных интерфейсов нового поколения (рис. 4), сочетающих стимуляцию, мониторинг нейроактивности и контролируемую доставку препаратов, а также изучение возможностей комбинации с генной терапией, например с использованием векторов, избирательно повышающих или подавляющих экспрессию TAAR в дофаминергических и серотонинергических нейронах. Интеграция моноаминов и TAAR-модулирующей фармакологии с методами электростимуляции открывает новые возможности для мультисистемной нейрореабилитации паркинсонизма и других расстройств моторного и висцерального контроля. Такой подход позволит не только

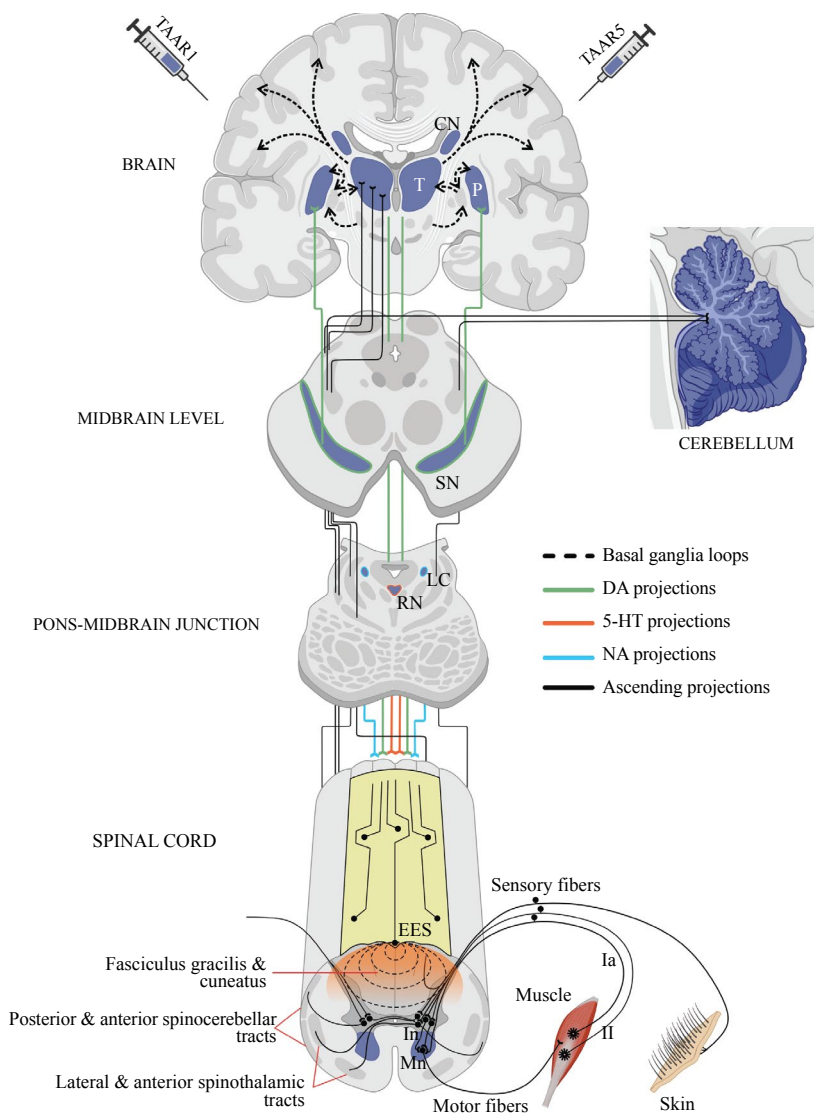


Рис. 4. Мультисистемная нейрореабилитация при паркинсонизме, объединяющая в себе электрическую стимуляцию спинного мозга, а также фармакологическую нейромодуляцию с помощью селективных лигандов TAAR1 и TAAR5 рецепторов. Синим цветом выделены важнейшие структуры, участвующие в локомоции и поструральном контроле, для которых показана экспрессия TAAR1/TAAR5 рецепторов. ЭССМ позволяет активировать афферентные волокна (от сухожильных органов Гольджи, мышечных веретен и кожи), интер- и мотонейроны. С одной стороны, возможна активация спинальных нейронных сетей, обеспечивающих стереотипную ритмическую локомоторную активность мышц конечностей, межконечностную координацию, а также координацию активности мышц конечностей и туловища для передвижения в пространстве. Важно, что спинальные сети находятся под контролем нисходящих дофаминергических, серотонинергических и норадренергических проекций [9]. С другой стороны, стимуляция восходящих путей, таких как fasciculus gracilis и cuneatus, спинномозжечковые и спиноталамические тракты, позволяет модулировать работу базальных ганглиев. Поскольку TAAR1 и/или TAAR5 рецепторы были найдены в базальных ганглиях, черной субстанции, ядрах шва, мозжечке, а также вентральных рогах серого вещества спинного мозга [70, 96], применение средств, обладающих тропностью к данным рецепторам, может потенцировать эффективность эпидуральной электростимуляции. RN, raphe nuclei – ядра шва; LC, locus coeruleus – голубое пятно; SN, substantia nigra – черная субстанция; P, putamen – скорлупа; T, thalamus – таламус; CN, caudate nuclei – хвостатые ядра; In – интернейроны; Mn – мотонейроны.

компенсировать двигательные нарушения, но и воздействовать на патогенетические механизмы заболевания – от нейродегенерации до дисфункции нейронных сетей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паркинсонизм относится к заболеваниям экстрапирамидной системы, вызванным прогрессирующим нарушением функции или гибелью дофаминовых нейронов, прежде всего в черной субстанции, а также в других отделах ЦНС. Недостаточная выработка дофамина ведет к активирующему влиянию базальных ганглиев на кору головного мозга, что приводит к тремору, мышечной ригидности, гипокинезии и постуральной неустойчивости. Существующие методы консервативного и оперативного лечения позволяют значительно улучшить качество жизни больных и замедлить прогрессирование болезни, однако полное излечение пока невозможно. Разработка и совершенствование релевантных экспериментальных моделей, в том числе с использованием нокаутных животных, остаются актуальной задачей. Крысы DAT-KO и мыши, нокаутные по генам рецепторов следовых аминов TAAR1 и TAAR5, могут быть перспективными модельными объектами для изучения патогенеза дофамин-ассоциированных расстройств и методов их купирования. В терапевтическом аспекте комбинированное применение L-DOPA и методов глубокой стимуляции мозга продемонстрировало свою эффективность, хотя и требует дальнейшей оптимизации для уменьшения побочных эффектов. Перспективным направлением представляется развитие методов стимуляции спинного мозга и создание мягких биоэлектронных имплантов, открывающих новые возможности для селективной нейромодуляции. Особый интерес вызывает изучение рецепторов следовых аминов (TAAR1/TAAR5) как потенциальных мишеней для новых препаратов, способных модулировать дофаминовый обмен и процессы нейрогенеза. Предлагаемый мультисистемный нейрореабилитационный подход, объединяющий в себе традиционную терапию дофаминомиметиками, локомоторные и постуральные тренировки, а также фармакологическую нейромодуляцию и стимуляционные техники, может в значительной степени повысить эффективность лечения заболеваний, связанных с дофаминовой недостаточностью, в том числе паркинсонизма.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (М. П. Е.), написание и редактирование манускрипта (М. П. Е., С. Ю. И., М. А. Э., К. Д. С.), составление схем и иллюстраций (С. Ю. И., М. А. Э., К. Д. С., М. П. Е.), обсуждение и одобрение финальной версии (М. П. Е., С. Ю. И., М. А. Э., К. Д. С.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 125022102790-5, С. Ю. И., К. Д. С.), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-10-2021-093, М. А. Э.) и гранта Российского научного фонда № 22-15-00092 (М. П. Е.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG (2019) Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* 39(1): 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
2. Eiden LE, Weihe E (2011) VMAT2: A dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1216: 86–98. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05906.x>
3. Beaulieu JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63(1): 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
4. Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR (2015) Dopamine receptors – IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol* 172(1): 1–23. <https://doi.org/10.1111/bph.12906>
5. Gerfen CR (2022) Segregation of D1 and D2 dopamine receptors in the striatal direct and indirect pathways: An historical perspective. *Front Synaptic Neurosci* 14: 1002960. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.1002960>
6. Fuentes R, Petersson P, Nicoletis MA (2010) Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: Mechanistic approach. *Eur J Neurosci* 32(7): 1100–8.95. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07417.x>
7. Gerfen CR, Surmeier DJ (2011) Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 34: 441–466. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113641>
8. De Oliveira-Souza R (2012) The human extrapyramidal system. *Med Hypotheses* 79(6): 843–852. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.09.004>
9. Musienko P, van den Brand R, Märzendorfer O, Roy RR, Gerasimenko Y, Edgerton VR, Courtine G (2011) Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries. *J Neurosci* 31(25): 9264–9278. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5796-10.2011>
10. Dorman D (2015) Extrapyramidal system neurotoxicity: Animal models. *Handb Clin Neurol* 131: 207–223. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62627-1.00012-3>
11. Blakely RD, Bauman AL (2000) Biogenic amine transporters: Regulation in flux. *Current opinion in neurobiology* 10(3): 328–336. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00088-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00088-X)
12. Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Monoamine transporters: From genes to behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 261–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.050802.112309>
13. Gerstbrein K, Sitte HH (2006) Currents in neurotransmitter transporters. *Handb Exp Pharmacol* (175): 95–111. https://doi.org/10.1007/3-540-29784-7_5
14. Kristensen AS, Andersen J, Jørgensen TN, Sørensen L, Eriksen J, Loland CJ, Strømgaard K, Gether U (2011) SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation. *Pharmacol Rev* 63(3): 585–640. <https://doi.org/10.1124/pr.108.000869>
15. Reith ME, Zhen J, Chen N (2006) The importance of company: Na⁺ and Cl⁻ influence substrate interaction with SLC6 transporters and other proteins. *Handb Exp Pharmacol* (175): 75–93. https://doi.org/10.1007/3-540-29784-7_4
16. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci* 4(1): 13–25. <https://doi.org/10.1038/nrn1008>
17. Sotnikova TD, Caron MG, Gainetdinov RR (2006) DDD mice, a novel acute mouse model of Parkinson's disease. *Neurology* 67(7 Suppl 2): S12–7. https://doi.org/10.1212/wnl.67.7_suppl_2.s12

18. *Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Andrade LH, Borges G, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hu C, Karam EG, Lee S, Navarro-Mateu F, O'Neill S, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Ten Have M, Torres Y, Xavier M, Zaslavsky AM, Kessler RC* (2017) The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 9(1): 47–65.
<https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>
19. *Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL* (1995) Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56(4): 993–998.
20. *Sotnikova TD, Zorina OI, Ghisi V, Caron MG, Gainetdinov RR* (2008) Trace amine associated receptor 1 and movement control. *Parkinsonism Relat Disord* 14 Suppl 2: S99–S102.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.006>
21. *Leo D, Sukhanov I, Gainetdinov RR* (2018) Novel translational rat models of dopamine transporter deficiency. *Neural Regen Res* 13(12): 2091–2093.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.241453>
22. *Kalinina DS, Lyakhovetskii VA, Gorskii OV, Shkrobatova PY, Pavlova NV, Bazhenova EY, Sysoev YI, Gainetdinov RR, Musienko PE* (2023) Alteration of Postural Reactions in Rats with Different Levels of Dopamine Depletion. *Biomedicines* 11(7): 1958.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11071958>
23. *Ставровская АВ, Ямщикова НГ, Ольшанский АС, Гущина АС* (2018) Опыт моделирования болезни Паркинсона: анализ поведенческих нарушений. *Нервн болез* (2): 44–50. [*Stavrovskaya AV, Yamshchikova NG, Olshansky AS, Gushchina AS* (2018) Modeling Parkinson's Disease: Analysis of Behavioral Disturbances. *Nervn bolezn* (2): 44–50. (In Russ)].
<https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12022>
24. *Duty S, Jenner P* (2011) Animal models of Parkinson's disease: A source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol* 164(4): 1357–1391.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x>
25. *Gamber KM* (2016) Animal Models of Parkinson's Disease: New Models Provide Greater Translational and Predictive Value. *BioTechniques* 61(4): 210–211.
<https://doi.org/10.2144/000114463>
26. *Dauer W, Przedborski S* (2003) Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron* 39(6): 889–909.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00568-3)
27. *Sedelis M, Schwarting RK, Huston JP* (2001) Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 125(1-2): 109–125.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00309-6](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00309-6)
28. *Fox SH, Brotchie JM* (2010) The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Prog Brain Res* 184: 133–157.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(10\)84007-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(10)84007-5)
29. *Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S* (2012) Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18 Suppl 1: S183–S185.
[https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70057-8](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70057-8)
30. *Shih LC, Tarsy D* (2010) Dopamine Depletors and Movement Disorders. In: *Kompoliti K, Metman LV* (eds) *Encyclopedia of Movement Disorders*. Oxford. Academ Press. 321–323.
31. *Widerlöv E* (1979) Dose-dependent pharmacokinetics of alpha-methyl-p-tyrosine (alpha-MT) and comparison of catecholamine turnover rates after two doses of alpha-MT. *J Neural Transm* 44(3): 145–158.
<https://doi.org/10.1007/bf01253059>
32. *Sotnikova TD, Beaulieu JM, Barak LS, Wetsel WC, Caron MG, Gainetdinov RR* (2005) Dopamine-independent locomotor actions of amphetamines in a novel acute mouse model of Parkinson disease. *PLoS Biol* 3(8): e271.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030271>
33. *Яхно НН, Штульман ДР* (2001) Болезни нервной системы. М. Медицина. [*Yakhno NN, Stulman DR* (2001) *Diseases of the nervous system*. М. Meditsina. (In Russ)].
34. *Гусев ЕИ, Коновалов АН, Бурд ГС* (2004) Неврология и нейрохирургия. М. Медицина. [*Gusev EI, Kononov AN, Burd GS* (2004) *Neurology and neurosurgery*. М. Meditsina. (In Russ)].
35. *Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP* (2005) *Clinical Neurology* 6th ed. Lange. McGraw-Hill Medical.

36. *De Lau LM, Breteler MM* (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5(6): 525–535.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70471-9)
37. *Угрюмов МВ* (2010) Болезни движений: медицинские и социальные аспекты / Болезнь Паркинсона: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении. М. АПКППРО. [Ugryumov MV (2010) Movement disorders: Medical and social aspects. In: Parkinson's disease: New ideas about pathogenesis, diagnostics and treatment. M. APKPPRO. (In Russ)].
38. *Иллариошкин СН, Левин ОС* (2017) Болезнь Паркинсона и расстройства движений. М. ООО Диалог. [Illarioshkin SN, Levine OS (2017) Parkinson's disease and movement disorders. M. ООО Dialog. (In Russ)].
39. *Armstrong MJ, Okun MS* (2020) Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama* 323(6): 548–560.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
40. *Vijayakumar D, Jankovic J* (2016) Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Drugs* 76(7): 779–787.
<https://doi.org/10.1007/s40265-016-0568-1>
41. *Lertxundi U, Isla A, Solinis MA, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral-Aguirregoitia J, Medrano J* (2015) Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 71(10): 1271–1277.
<https://doi.org/10.1007/s00228-015-1919-7>
42. *Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL* (2017) Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 13(11): 689–703.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.128>
43. *Chung CL, Thilarajah S, Tan D* (2016) Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 30(1): 11–23.
<https://doi.org/10.1177/0269215515570381>
44. *Mehrholz J, Kugler J, Storch A, Pohl M, Hirsch K, Elsner B* (2016) Treadmill training for patients with Parkinson Disease. An abridged version of a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 52(5): 704–713.
45. *Lötze D, Ostermann T, Büssing A* (2015) Argentine tango in Parkinson disease – a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 15: 226.
<https://doi.org/10.1186/s12883-015-0484-0>
46. *Zhang S, Liu D, Ye D, Li H, Chen F* (2017) Can music-based movement therapy improve motor dysfunction in patients with Parkinson's disease? Systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 38(9): 1629–1636.
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3020-8>
47. *Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K, Ives N* (2013) Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(9): Cd002817.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub4>
48. *Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C* (2018) International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 33(8): 1248–1266.
<https://doi.org/10.1002/mds.27372>
49. *Мусяненко ПЕ, Горский ОВ, Килимник ВА, Козловская ИБ, Куртин Г, Эджерстон ВР, Герасименко ЮП* (2013) Регуляция позы и локомоции у децеребрированных и спинализированных животных. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 99(3): 392–405. [Musienko PE, Gorskiy OV, Kilimnik VA, Kozlovskaya IB, Courtine G, Edgerton VR, Gerasimenko Iu P (2013) Neuronal control of posture and locomotion in decerebrated and spinalized animals. *Russ J Physiol* 99(3): 392–405. (In Russ)].
50. *Шапкина ЕЮ* (2013) Электростимуляция спинного мозга для восстановления локомоторных возможностей при вертеброгенных миелопатиях. *Физиотерапия бальнеология и реабилитация* (3): 43–44. [Shapkova EY (2013) Electrical stimulation of the spinal cord to restore locomotor capabilities in vertebrogenic myelopathies. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya* (3): 43–44. (In Russ)].

51. Никитюк ИЕ, Мошонкина ТР, Герасименко ЮП, Виссарионов СВ, Баиндурашвили АГ (2016) Регуляция баланса у детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича после локомоторных тренировок в комбинации с электростимуляцией мышц и спинного мозга. *Вопр курортол физиотерап и лечеб физ культ* 93(5): 23–27. [Nikityuk IE, Moshonkina TR, Gerasimenko YP, Vissarionov SV, Baindurashvili AG (2016) The regulation of balance in the children presenting with severe cerebral palsy following the treatment with the use of the locomotor training in combination with the electrical stimulation of leg muscles and spinal cord. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 93(5): 23–27. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17116/kurort2016523-27>
52. Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, Courtine G, Micera S (2013) A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci* 33(49): 19326–19340.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1688-13.2013>
53. Musienko PE, Zelenin PV, Lyalka VF, Gerasimenko YP, Orlovsky GN, Deliagina TG (2012) Spinal and supraspinal control of the direction of stepping during locomotion. *J Neurosci* 32(48): 17442–17453.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3757-12.2012>
54. Мусиенко ПЕ, Павлова НВ, Селионов ВА, Герасименко ЮП (2009) Локомоция, вызванная эпидуральной стимуляцией у децеребрированной кошки, после повреждения спинного мозга. *Биофизика* 54: 293–300 [Musienko PE, Pavlova NV, Selionov VA, Gersimenko IP (2009) Locomotion induced by epidural stimulation in a decerebrated cat following spinal cord injury. *Biofizika* 54: 293–300. (In Russ)].
55. Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MA (2009) Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science* 323(5921): 1578–1582.
<https://doi.org/10.1126/science.1164901>
56. Santana MB, Halje P, Simplicio H, Richter U, Freire MAM, Petersson P, Fuentes R, Nicoletis MAL (2014) Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate model of Parkinson disease. *Neuron* 84(4): 716–722.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.061>
57. Yadav AP, Nicoletis MAL (2017) Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. *Mov Disord* 32(6): 820–832.
<https://doi.org/10.1002/mds.27033>
58. Capogrosso M, Gandar J, Greiner N, Moraud EM, Wenger N, Shkorbatova P, Musienko P, Minev I, Lacour S, Courtine G (2018) Advantages of soft subdural implants for the delivery of electrochemical neuromodulation therapies to the spinal cord. *J Neural Eng* 15(2): 026024.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaa87a>
59. Gerasimenko YP, Lavrov IA, Bogacheva IN, Shcherbakova NA, Kucher VI, Musienko PE. (2005) Formation of locomotor patterns in decerebrate cats in conditions of epidural stimulation of the spinal cord. *Neurosci Behav Physiol* 35(3): 291–298.
60. Shkorbatova P, Lyakhovetskii V, Pavlova N, Popov A, Bazhenova E, Kalinina D, Gorskii O, Musienko P (2020) Mapping of the Spinal Sensorimotor Network by Transvertebral and Transcutaneous Spinal Cord Stimulation. *Front Syst Neurosci* 14: 555593.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.555593>
61. Agari T, Date I (2012) Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(7): 470–474.
<https://doi.org/10.2176/nmc.52.470>
62. Pinto de Souza C, Hamani C, Oliveira Souza C, Lopez Contreras WO, Dos Santos Ghilardi MG, Cury RG, Reis Barbosa E, Jacobsen Teixeira M, Talamoni Fonoff E (2017) Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord* 32(2): 278–282.
<https://doi.org/10.1002/mds.26850>
63. de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Souza CP, Souza CO, Ghilardi M, Garcia T, Voos M, Milosevic M, Hamani C, Teixeira LA, Fonoff ET (2018) Effects of spinal cord stimulation on postural control in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Elife* 7: e37727.
<https://doi.org/10.7554/eLife.37727>

64. Reis Menezes J, Bernhart Carra R, Aline Nunes G, da Silva Simões J, Jacobsen Teixeira M, Paiva Duarte K, Ciampi de Andrade D, Barbosa ER, Antônio Marcolin M, Cury RG (2020) Transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 81: 306–309.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.10.001>
65. Minev IR, Musienko P, Hirsch A, Barraud Q, Wenger N, Moraud EM, Gandar J, Capogrosso M, Milekovic T, Asboth L, Torres RF, Vachicouras N, Liu Q, Pavlova N, Duis S, Larmagnac A, Vörös J, Micera S, Suo Z, Courtine G, Lacour SP (2015) Biomaterials. Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces. *Science* 347(6218): 159–163.
<https://doi.org/10.1126/science.1260318>
66. Musienko P, van den Brand R, Maerzendorfer O, Larmagnac A, Courtine G. (2009) Combinatory electrical and pharmacological neuroprosthetic interfaces to regain motor function after spinal cord injury. *IEEE Trans Biomed Eng* 56(11 Pt 2): 2707–2711.
<https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2027226>
67. Afanasenkau D, Kalinina D, Lyakhovetskii V, Tondera C, Gorsky O, Moosavi S, Pavlova N, Merkulyeva N, Kalueff AV, Minev IR, Musienko P (2020) Rapid prototyping of soft bioelectronic implants for use as neuromuscular interfaces. *Nat Biomed Eng* 4(10): 1010–1022.
<https://doi.org/10.1038/s41551-020-00615-7>
68. Wenger N, Moraud EM, Gandar J, Musienko P, Capogrosso M, Baud L, Le Goff CG, Barraud Q, Pavlova N, Dominici N, Minev IR, Asboth L, Hirsch A, Duis S, Kreider J, Mortera A, Haverbeck O, Kraus S, Schmitz F, DiGiovanna J, van den Brand R, Bloch J, Detemple P, Lacour SP, Bézard E, Micera S, Courtine G (2016) Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nat Med* 22(2): 138–145.
<https://doi.org/10.1038/nm.4025>
69. Capogrosso M, Wagner FB, Gandar J, Moraud EM, Wenger N, Milekovic T, Shkorbatova P, Pavlova N, Musienko P, Bezard E, Bloch J, Courtine G (2018) Configuration of electrical spinal cord stimulation through real-time processing of gait kinematics. *Nat Protoc* 13(9): 2031–2061.
<https://doi.org/10.1038/s41596-018-0030-9>
70. Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhilani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C (2001) Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(16): 8966–8971.
<https://doi.org/10.1073/pnas.151105198>
71. Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD (2018) Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol Rev* 70(3): 549–620.
<https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>
72. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, Darland T, Suchland KL, Pasumamula S, Kennedy JL, Olson SB, Magenis RE, Amara SG, Grandy DK (2001) Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 60(6): 1181–1188.
<https://doi.org/10.1124/mol.60.6.1181>
73. Wolinsky TD, Swanson CJ, Smith KE, Zhong H, Borowsky B, Seeman P, Branchek T, Gerald CP (2007) The Trace Amine 1 receptor knockout mouse: An animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav* 6(7): 628–639.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x>
74. Lindemann L, Meyer CA, Jeanneau K, Bradaia A, Ozmen L, Bluethmann H, Bettler B, Wettstein JG, Borroni E, Moreau JL, Hoener MC (2008) Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 324(3): 948–956.
<https://doi.org/10.1124/jpet.107.132647>
75. Espinoza S, Lignani G, Caffino L, Maggi S, Sukhanov I, Leo D, Mus L, Emanuele M, Ronzitti G, Harmeier A, Medrihan L, Sotnikova TD, Chierigatti E, Hoener MC, Benfenati F, Tucci V, Fumagalli F, Gainetdinov RR (2015) TAAR1 Modulates Cortical Glutamate NMDA Receptor Function. *Neuropsychopharmacology* 40(9): 2217–2227.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.65>
76. Khan MZ, Nawaz W (2016) The emerging roles of human trace amines and human trace amine-associated receptors (hTAARs) in central nervous system. *Biomed Pharmacother* 83: 439–449.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.002>

77. *Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ* (2016) Trace Amines and the Trace Amine-Associated Receptor 1: Pharmacology, Neurochemistry, and Clinical Implications. *Front Neurosci* 10: 148.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00148>
78. *Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M* (2017) Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol Ther* 180: 161–180.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.002>
79. *Harmeier A, Obermueller S, Meyer CA, Revel FG, Buchy D, Chaboz S, Dernick G, Wettstein JG, Iglesias A, Rolink A, Bettler B, Hoener MC* (2015) Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3 β signaling of TAAR1 and D2R heteromers. *Eur Neuropsychopharmacol* 25(11): 2049–2061.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.011>
80. *Espinoza S, Ghisi V, Emanuele M, Leo D, Sukhanov I, Sotnikova TD, Chieregatti E, Gainetdinov RR* (2015) Postsynaptic D2 dopamine receptor supersensitivity in the striatum of mice lacking TAAR1. *Neuropharmacology* 93: 308–313.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.010>
81. *Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, Bunzow JR, Grandy DK, Hoener MC* (2005) Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85(3): 372–385.
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.11.010>
82. *Espinoza S, Salahpour A, Masri B, Sotnikova TD, Messa M, Barak LS, Caron MG, Gainetdinov RR* (2011) Functional interaction between trace amine-associated receptor 1 and dopamine D2 receptor. *Mol Pharmacol* 80(3): 416–425.
<https://doi.org/10.1124/mol.111.073304>
83. *Hoefig CS, Zucchi R, Köhrle J* (2016) Thyronamines and Derivatives: Physiological Relevance, Pharmacological Actions, and Future Research Directions. *Thyroid* 26(12): 1656–1673.
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0178>
84. *Efimova EV, Kozlova AA, Razenkova V, Katolikova NV, Antonova KA, Sotnikova TD, Merkulyeva NS, Veshchitskii AS, Kalinina DS, Korzhevskii DE, Musienko PE, Kanov EV, Gainetdinov RR* (2021) Increased dopamine transmission and adult neurogenesis in trace amine-associated receptor 5 (TAAR5) knockout mice. *Neuropharmacology* 182: 108373.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108373>
85. *Espinoza S, Sukhanov I, Efimova EV, Kozlova A, Antonova KA, Illiano P, Leo D, Merkulyeva N, Kalinina D, Musienko P, Rocchi A, Mus L, Sotnikova TD, Gainetdinov RR* (2020) Trace Amine-Associated Receptor 5 Provides Olfactory Input into Limbic Brain Areas and Modulates Emotional Behaviors and Serotonin Transmission. *Front Mol Neurosci* 13: 18.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00018>
86. *Kalinina DS, Ptukha MA, Goriainova AV, Merkulyeva NS, Kozlova AA, Murtazina RZ, Shemiakova TS, Kuvarzin SR, Vaganova AN, Volnova AB, Gainetdinov RR, Musienko PE* (2021) Role of the trace amine associated receptor 5 (TAAR5) in the sensorimotor functions. *Sci Rep* 11(1): 23092.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02289-w>
87. *Borton D, Micera S, Millán Jdel R, Courtine G* (2013) Personalized neuroprosthetics. *Sci Transl Med* 5(210): 210rv2.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005968>
88. *Musienko P, Heutschi J, Friedli L, van den Brand R, Courtine G* (2012). Multi-system neurorehabilitative strategies to restore motor functions following severe spinal cord injury. *Exp Neurol*. 235(1): 100–109.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.025>
89. *Bachmann LC, Matis A, Lindau NT, Felder P, Gullo M, Schwab ME* (2013) Deep brain stimulation of the midbrain locomotor region improves paretic hindlimb function after spinal cord injury in rats. *Sci Transl Med* 5(208): 208ra146.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005972>
90. *Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Genedani S, Fuxe K* (2010) Understanding wiring and volume transmission. *Brain Res Rev* 64(1): 137–159.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.03.003>

91. Liu JF, Seaman R Jr, Siemian JN, Bhimani R, Johnson B, Zhang Y, Zhu Q, Hoener MC, Park J, Dietz DM, Jun-Xu Li (2018) Role of trace amine-associated receptor 1 in nicotine's behavioral and neurochemical effects. *Neuropsychopharmacology* 43(12): 2435–2444.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0017-9>
92. Courtine G, Gerasimenko Y, van den Brand R, Yew A, Musienko P, Zhong H, Song B, Ao Y, Ichiyama RM, Lavrov I, Roy RR, Sofroniew MV, Edgerton VR (2009) Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci* 12(10): 1333–1342.
<https://doi.org/10.1038/nn.2401>
93. van den Brand R, Heutschi J, Barraud Q, DiGiovanna J, Bartholdi K, Huerlimann M, Friedli L, Vollenweider I, Moraud EM, Duis S, Dominici N, Micera S, Musienko P, Courtine G (2012) Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury. *Science* 336(6085): 1182–1185.
<https://doi.org/10.1126/science.1217416>
94. Dominici N, Keller U, Vallery H, Friedli L, van den Brand R, Starkey ML, Musienko P, Riener R, Courtine G (2012) Versatile robotic interface to evaluate, enable and train locomotion and balance after neuromotor disorders. *Nat Med* 18(7): 1142–1147.
<https://doi.org/10.1038/nm.2845>
95. Borton D, Bonizzato M, Beauparlant J, DiGiovanna J, Moraud EM, Wenger N, Musienko P, Mineev IR, Lacour SP, Millán Jdel R, Micera S, Courtine G (2014) Corticospinal neuroprostheses to restore locomotion after spinal cord injury. *Neurosci Res* 78: 21–29.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.10.001>
96. Gozal EA, O'Neill BE, Sawchuk MA, Zhu H, Halder M, Chou CC, Hochman S (2014) Anatomical and functional evidence for trace amines as unique modulators of locomotor function in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits*. 8: 134.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.0013>

Investigation of Parkinsonism Development Mechanisms and Novel Approaches to Multisystem Neurorehabilitation

Y. I. Sysoev^{a, *}, D. S. Kalinina^{b, c}, A. E. Makhortykh^c, and P. E. Musienko^{b, c, d, **}

^a*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^b*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^c*Neurobiology Program, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Scientific and Technological University "Sirius", Federal Territory Sirius, Russia*

^d*Federal center of brain research and neurotechnologies, Moscow, Russia*

*e-mail: susoyev92@mail.ru

**e-mail: pol-spb@mail.ru

Parkinsonism is one of the most prevalent neurological syndromes, characterized by the disruption of the dopaminergic system of the brain. It has been demonstrated that locomotor and postural functions are amongst the earliest to be compromised. The mechanisms underlying parkinsonism remain largely unexplored, necessitating the development of novel etiopathogenetic treatment approaches. Transgenic knockout (KO) animals serve as a unique model for studying the molecular and genetic basis of brain functioning in both normal and pathological conditions. This review focuses on certain transgenic animal models used to investigate disruptions in the extrapyramidal nigrostriatal control of spinal and brainstem sensorimotor networks. Rats with a dopamine transporter deficiency (DAT-KO) are widely utilized to study the dopaminergic system. The administration of alpha-methyl-p-tyrosine (AMPT), a dopamine synthesis inhibitor, to these animals allows for the creation of a unique reversible parkinsonism model. The TAAR-KO mice model provides a valuable tool for evaluating the functional significance of the trace amine (TA) system and its associated receptors (trace amine associated receptors, TAAR) in sensorimotor control. Early studies have demonstrated the influence of TAAR1 and TAAR5 receptors on dopamine levels and the state of dopaminergic neurons. Notably, TAAR-KO animals exhibit improved motor abilities and coordination skills compared to wild-type animals. Based on these findings, it can be hypothesized that targeting trace amine receptors may help restore the function of dopaminergic neurons and compensate for motor disturbances associated with parkinsonism. Electrical stimulation of the spinal cord is capable of activating neuronal networks, enhancing synaptic plasticity, and promoting functional recovery when dopaminergic neurotransmission is impaired. In combination with the effects on trace amine receptors, this approach, as part of the previously proposed multisystem neurorehabilitation strategy, may contribute to a synergistic therapeutic effect.

Keywords: parkinsonism, dopamine system, trace amines, TAAR, motor function, knockout models, mice, rats