BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-406-412

Оригинальная статья / Original article

Диссертант

Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза

В.Д. Дергачев[1]✉, archegurrez@yandex.com, **Е.Е. Яковлева**[1,2], **М.А. Брусина**[1], **Е.Р. Бычков**[1,3], **Л.Б. Питровский**[1], **П.Д. Шабанов**[1,3]

[1] Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в популяции пациентов старшей возрастной группы. Несмотря на то что длительная комбинированная терапия помогает справиться с основными проявлениями БП, она неизбежно приводит к появлению таких побочных эффектов, как сонливость, галлюцинации, дискинезии и многие другие. Поэтому поиск эффективных противопаркинсонических препаратов, лишенных перечисленных нежелательных реакций, остается актуальной задачей современной нейрофармакологии. Исследуемые вещества представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Данные соединения относятся к принципиально новому классу N-метил-D-аспартат-лигандов (NMDA), не являющихся каналоблокаторами. Их фармакологический эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что наряду с высокой эффективностью позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существующими каналоблокаторами из группы NMDA-лигандов.

Цель. Изучить противопаркинсоническую активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот на экспериментальной модели ареколинового гиперкинеза.

Материалы и методы. Производные имидазол-дикарбоновых кислот (ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574) вводили в боковые желудочки мозга мышей за 10 мин до ареколина в объеме 5 мкл в дозах 0,1–0,5 мкмоль, после чего регистрировали латентный период, интенсивность и продолжительность тремора. В качестве препарата сравнения использовали амантадин.

Результаты. Предварительное введение исследуемых веществ приводило к значимому уменьшению интенсивности и продолжительности ареколинового тремора. Наивысшая ингибирующая активность в отношении интенсивности и длительности экспериментального тремора продемонстрирована при введении соединения ИЭМ-2247: в дозе 0,1–0,5 ммоль продолжительность латентного периода тремора была больше контрольной в 1,7–2,3 раза соответственно, продолжительность тремора уменьшалась в 1,5–2,5 раза.

Выводы. Показана дозозависимая противопаркинсоническая активность производных имидазол-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Ключевые слова: глутамат, болезнь Паркинсона, антагонисты NMDA-рецепторов, противопаркинсоническая активность, ареколин, гиперкинезы

Для цитирования: Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Питровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза. *Медицинский совет*. 2021;(12):406–412. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-406-412.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesis test

Vladimir D. Dergachev[1]✉, archegurrez@yandex.com, **Ekaterina E. Yakovleva**[1,2], **Mariia A. Brusina**[1], **Evgenii R. Bychkov**[1,3], **Levon B. Piotrovskiy**[1], **Petr D. Shabanov**[1,3]

[1] Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia

[2] St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

[3] Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases in the population of older patients. Even though long-term combination therapy helps to cope with the main manifestations of PD. It inevitably leads to the appearance of such side effects as drowsiness, hallucinations, dyskinesia, and many others. [12]. Therefore, the search for effective antiparkinsonian drugs devoid of the above-mentioned adverse reactions remains an urgent task of modern neuropharmacology.

© Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Питровский Л.Б., Шабанов П.Д. , 2021

The explored substances are derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acid. These compounds belong to a fundamentally new class of N-methyl-D-aspartate ligands (NMDA) that are not channel blockers. Their pharmacological effect is realized due to interaction with the NMDA receptor recognition site, which, along with high efficiency, allows us to assume their higher safety, compared to previously existing channel blockers from the NMDA ligand group.
Objective. Studing of the antiparkinsonian activity of new ligands of the glutamate NMDA-receptor complex-1,2-substituted imidazole-4,5-dicarboxylic acids on an experimental model of arecoline hyperkinesis.
Materials and methods. Imidazole-dicarboxylic acid derivatives (IEM2258, IEM2248, IEM2247, and IEM1574) were injected into the lateral ventricles of the mouse brain 10 minutes before arecoline in a volume of 5 μl at doses of 0.1-0.5 μmol, then the latent period, intensity, and duration of tremor were recorded. Amantadine was used as a comparison drug.
Results. Preliminary administration of the studied examined substances led to a significant decrease in the intensity and duration of arecoline tremor. The highest inhibitory activity with respect to the intensity and duration of the experimental tremor was demonstrated with the introduction of the compound IEM-2247 (at a dose of 0.1-0.5 mmol, the duration of the latent period of the tremor was 1.7-2.3 times longer than the control one, respectively, the duration of the tremor decreased by 1.5 - 2.5 times).
Conclusions. The dose-dependent antiparkinsonian activity of imidazole-dicarboxylic acid derivatives is shown, indicating the prospects for the development of these substances and the further search for effective and safe antiparkinsonian agents among the compounds of this class.

Key words: glutamate, Parkinson's disease, NMDA receptor antagonists, antiparkinsonian activity, arecoline, hyperkinesis

For citation: Dergachev V.D., Yakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovskiy L.B., Shabanov P.D. Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesis test. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(12):406–412. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-406-412.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из актуальных проблем мировой науки и медицины. Наряду со вторичным паркинсонизмом БП – это наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание у пожилых людей, прогрессирование которого приводит к потере трудоспособности и инвалидности [1, 2]. На сегодняшний день в связи с увеличением продолжительности жизни, тенденцией к смещению среднего возраста в сторону увеличения пожилого населения количество больных паркинсонизмом постоянно растет, что повышает актуальность поиска эффективной и безопасной терапии данной неврологической патологии [3, 4].

Основой для эффективной пожизненной терапии БП является индивидуальный подход к лечению пациентов с учетом особенностей клинической картины, сопутствующих заболеваний и других факторов [5–7]. Терапевтические стратегии при БП нацелены на целый ряд симптомов, включая нарушение моторных функций: брадикинезий, ригидности и тремора, а также купирование осложнений длительного применения леводопы [8, 9].

Одной из актуальных проблем в терапии БП являются леводопа-индуцированные осложнения, возникающие на фоне длительного приема дофамин-содержащих препаратов. Леводопа является одним из самых эффективных вариантов заместительной терапии БП, однако ее длительный прием может вызывать ряд побочных явлений, которые могут быть купированы только комбинацией с другими противопаркинсоническими препаратами [10, 11]. В качестве лекарственных средств, направленных на коррекцию экстрапирамидных нарушений при БП, применяются такие фармакологические группы, как центральные дофаминомиметики (агонисты дофаминовых рецепторов, антагонисты NMDA-рецепторов), центральные холиноблокаторы и препараты, восстанавливающие уровень дофамина (ингибиторы КОМТ, ингибиторы МАО и в т. ч. препараты леводопы). К сожалению, современные исследования показывают, что длительная комбинированная терапия хоть и помогает справиться с основными проявлениями БП, но неизбежно приводит к появлению таких побочных эффектов, как сонливость, галлюцинации, дискинезии, тошнота, головокружения, запоры и многие другие [12]. В связи с этим поиск эффективных противопаркинсонических препаратов, лишенных перечисленных нежелательных реакций, остается актуальной задачей современной нейрофармакологии.

Доказано, что глутаматные NMDA-рецепторы играют значимую роль в развитии паркинсонизма, что позволяет рассматривать разработку NMDA-лигандов в качестве одного из приоритетных направлений терапии БП [13–18]. Об актуальности поиска новых лигандов NMDA-рецепторов свидетельствует включение данных молекул в «Перечень биомишеней для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов», утвержденный приказом Минздрава России № 1605/308н от 19 мая 2016 г.

NMDA рецепторы – это ионные каналы, содержащие тетрамерные группировки субъединиц рецепторов GluN1 и GluN2, которые опосредуют возбуждающую нейромедиацию в центральной нервной системе. В качестве мишени для антипаркинсонической терапии наиболее актуальны NMDA-рецепторы, содержащие субъединицу GluN2D в связи с их экспрессией в некоторых ядрах базальных ганглиев, которые демонстрируют аномальные паттерны возбуждения при паркинсонизме, в частности в субталамическом ядре [19–22]. Чрезмерная активность NMDA-рецепторов вызывает состояние эксайтотоксично-

сти и способствует гибели клеток, лежащей в основе потенциального механизма нейродегенерации. Активация синаптических NMDA-рецепторов инициирует пластичность и стимулирует выживание клеток. Напротив, активация внесинаптических NMDA-рецепторов способствует гибели клеток и тем самым способствует развитию нейродегенерации, которая может быть купирована воздействием антагонистов NMDA-рецепторов, избирательно блокирующих их функцию [23–25]. Одним из таких препаратов, зарегистрированных в России для терапии БП, является неконкурентный NMDA-блокатор амантадин, доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов [26–29].

Первые результаты исследования антипаркинсонической активности аминоадамантана (амантадина) при БП были опубликованы в 1969 г. Спустя 50 лет препарат по-прежнему доступен во всем мире и показан для лечения БП как на ранних, так и на поздних стадиях. Амантадин обладает уникальным двойным (дофаминергическим и недофаминергическим) фармакодинамическим профилем, что делает этот препарат единственным представителем оригинального класса противопаркинсонических препаратов. Первоначально было выдвинуто предположение о влиянии амантадина на высвобождение и (или) обратный захват дофамина, впоследствии был выявлен его неконкурентный антагонизм к глутаматным NMDA-рецепторам [30–33]. Кроме того, считается, что еще одним механизмом противопаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов является уменьшение дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Дисбаланс тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны, находящиеся под тоническим воздействием дофаминергических проекций черной субстанции, глутаматергических проекций коры и холинергических проекций полосатого тела, приводит к усилению дофамин-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Таким образом, блокаторы NMDA оказывают косвенное холинонегативное действие, предотвращая синаптическое высвобождение ацетилхолина и проявляя таким образом антипаркинсоническую активность [34].

Вместе с тем необходимо помнить о том, что при патологии гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к резкому возрастанию трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки с последующим высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным повышением количества Ca^{2+} в цитоплазме. Высокое содержание Ca^{2+} в нейронах запускает нейротоксические процессы с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, что в итоге приводит к усилению синтеза оксида азота, активации перекисного окисления липидов и затем к окислительному стрессу, нарушению синтеза нейротрофических факторов и апоптозу [35]. Из этого следует, что глутаматная эксайтотоксичность способна не только запустить, но и усугубить нейродегенеративный процесс при БП [36]. В связи с этим проблемы безопасности, связанные с глутаматергической модуляцией, по-прежнему актуальны и состоят в чрезвычайно важной роли глутамата и его рецепторов в ключевых функциях ЦНС. Именно поэтому приоритетным направлением разработки соединений из группы NMDA-лигандов является поиск средств, позволяющих осуществить воздействие на глутаматергическую систему путем мягкой, управляемой и безопасной модуляции.

Исследуемые ИЭМ-2258, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574 и ИЭМ-2248 представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Данные соединения относятся к принципиально новому классу NMDA-лигандов, не являющихся каналоблокаторами. Их фармакологический эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что наряду с высокой эффективностью позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существующими лекарственными средствами данной фармакологической группы.

Целью исследования являлось изучение противопаркинсонического действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИДК): соединений ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247 и ИЭМ-1574 на модели ареколинового тремора у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. Эксперименты выполнены на белых мышах-самцах массой 18–25 г и крысах породы Вистар массой 180–200 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище при температуре 22 ± 2 °С и в эксперименте разделяли на несколько групп (по 6 животных в каждой). Все опыты проведены в осенне-зимний период. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP), нормативному документу «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» и приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

В качестве модели изучения противопаркинсонической активности, заключающейся в дофамин-зависимом холинонегативном действии исследуемых соединений, проведен тест, базирующийся на активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) [37].

Модель тремора, вызванного ареколином. При внутрибрюшинном введении мышам 0,15%-го раствора ареколина регистрировали латентный период, продолжительность и амплитуду тремора. Исследуемые вещества – производные имидазол-4,5-дикарбоновых кислот: ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574 – вводили в боковые желудочки (БЖ) мозга бодрствующей мыши в дозах 0,2–0,4 мкмоль в 5 мкл за 10 мин до введения ареколина и оценивали их влияние на ареколиновый гиперкинез, регистрируя те же показатели, что и в группе контро-

ля [37]. В качестве препарата сравнения использовали неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов амантадин (раствор для инфузий), зарегистрированный в России для лечения БП и синдрома паркинсонизма. После каждого опыта у всех животных проводили верификацию попадания тестируемых веществ в БЖ мозга [38].

Статистическая обработка полученного материала. Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью непараметрических критериев Краскела – Уоллиса и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в *табл.*

В настоящей работе при изучении влияния производных ИДК на холинергические медиаторные механизмы при помощи теста с ареколиновым гиперкинезом установлено, что предварительное внутрижелудочковое введение животным исследуемых веществ приводило к значимому увеличению латентного периода (ЛП) ареколинового тремора.

При введении ИЭМ-2258 в дозе 0,1 ммоль ЛП увеличивался в 2,1 раза по сравнению с показателями контрольной группы; 0,2 ммоль – в 1,7 раз, 0,3 ммоль – в 1,3 раза, 0,4 ммоль – в 1,2 раза, а 0,5 ммоль – в 1,4 раза. ЛП тремора при введении ИЭМ-2248 в дозах 0,1–0,5 ммоль увеличивался в 2,7, 3,3, 1,2 и 1,4 раза соответственно. При введении ИЭМ-2247 в дозе 0,1 ммоль продолжительность ЛП тремора была больше контрольной в 1,7 раза, 0,2 ммоль – в 1,5 раза, 0,3 ммоль – в 2,1 раза, 0,4 ммоль – в 2,3 раза, 0,5 ммоль – в 2,3 раза. Введение ИЭМ-1574 в дозах 0,2–0,5 ммоль приводило к увеличению продолжительности ЛП в 1,7, 2,2, 1,6 и 1,8 раз соответственно. При введении контрольного препарата амантадина было отмечено увеличение ЛП в 1,8 раз.

Помимо удлинения ЛП, в данном тесте отмечены изменения интенсивности и продолжительности тремора на фоне введения новых лигандов NMDA по сравнению с данными, полученными у контрольных животных. По интенсивности и амплитуде тремор выражали в баллах [37]: у мышей контрольной группы средний балл тремора равнялся 3 – генерализованный мелко- или среднеамплитудный тремор всего тела. У животных в группах, получавших исследуемые соединения и препарат сравнения амантадин, отмечался тремор меньшей интенсивности (2 балла) – локальный среднеамплитудный тремор.

При изучении показателей продолжительности тремора у мышей, получавших антагонисты NMDA-рецепторов, также установлены достоверные различия с контрольными данными. На фоне применения ИЭМ-2258 в дозе 0,1 ммоль продолжительность ареколинового тремора уменьшалась в 1,9 раз по сравнению с контрольной группой, в дозе 0,2 ммоль – в 1,3 раза, 0,3 ммоль – в 1,8 раза, 0,4 ммоль – в 1,3 раза, 0,5 ммоль – в 1,7 раза. Длительность тремора при введении ИЭМ-2248 уменьшалась в 2,2, 2,3, 1,9, 1,5 и 1,2 раза соответственно. При введении ИЭМ-2247 в исследуемых дозах также отмечалось уменьшение продолжительности тремора в 1,5–2,5 раза. На фоне применения соединения ИЭМ-1574 уменьшение длительности тремора в 1,6–2,0 раза по сравнению с контрольной группой установлено для диапазона доз

Таблица. Влияние производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-2258, ИЭМ-2248, ИЭМ-2247, ИЭМ-1574) и амантадина на продолжительность ареколинового тремора и его латентного периода у мышей

Table. Effect of imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives (IEM2258, IEM2248, IEM2247, IEM1574) and amantadine on the duration of arecoline tremor and its latent period in mice

Вещество	Латентный период, сек	Интенсивность тремора, баллы	Длительность тремора, сек
Контроль (ареколин)	42,2 ± 6,8	+++	277 ± 31,5
Амантадин	77,5 ± 11,3	++	112,3 ± 39,4
ИЭМ-2258			
0,1 ммоль	90 ± 16$^{\alpha}$	++	148,3 ± 38,2$^{\alpha\beta}$
0,2 ммоль	71,7 ± 9,8$^{\alpha}$	++	209,2 ± 26,9$^{\alpha\beta}$
0,3 ммоль	55,3 ± 18,4$^{\beta}$	+++	150,5 ± 21,7$^{\alpha\beta}$
0,4 ммоль	52,5 ± 9,7$^{\alpha}$	+++	207,5 ± 25,6$^{\alpha\beta}$
0,5 ммоль	67,7 ± 15,4$^{\alpha}$	+++	158,0 ± 43,2$^{\alpha\beta}$
ИЭМ-2248			
0,1 ммоль	115,7 ± 38,9$^{\alpha\beta}$	++	122,7 ± 35,3$^{\alpha}$
0,2 ммоль	141,5 ± 26,9$^{\alpha\beta}$	++	119 ± 42,1$^{\alpha}$
0,3 ммоль	51,3 ± 6,9$^{\alpha\beta}$	+++	145,0 ± 22,6$^{\alpha\beta}$
0,4 ммоль	61,2 ± 15,4$^{\alpha\beta}$	+++	184,2 ± 35,3$^{\alpha\beta}$
0,5 ммоль	57,7 ± 12,1$^{\alpha\beta}$	+++	234,0 ± 38,8$^{\beta}$
ИЭМ-2247			
0,1 ммоль	74 ± 10,7$^{\alpha}$	++	127,7 ± 22,8$^{\alpha}$
0,2 ммоль	63,2 ± 12,8$^{\alpha\beta}$	++	118,0 ± 34,5$^{\alpha}$
0,3 ммоль	87,3 ± 19,1$^{\alpha}$	++	108,5 ± 14,8$^{\alpha}$
0,4 ммоль	99,5 ± 27,9$^{\alpha}$	++	113,7 ± 30,2$^{\alpha}$
0,5 ммоль	98,3 ± 25,4$^{\alpha}$	++	185,0 ± 21,7$^{\alpha\beta}$
ИЭМ-1574			
0,1 ммоль	40 ± 6,6$^{\beta}$	+++	370,7 ± 17,9$^{\alpha\beta}$
0,2 ммоль	73,7 ± 6,6$^{\alpha}$	++	161 ± 28,5$^{\alpha\beta}$
0,3 ммоль	93,7 ± 23,3$^{\alpha}$	++	139 ± 8,2$^{\alpha\beta}$
0,4 ммоль	70 ± 8,8$^{\alpha}$	++	171,3 ± 38,2$^{\alpha\beta}$
0,5 ммоль	75,2 ± 9,3$^{\alpha}$	++	177,5 ± 40,3$^{\alpha\beta}$

Примечание. $^{\alpha}$ – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $^{\beta}$ – различия достоверны по сравнению с группой препарата сравнения (амантадин).

0,2 – 0,5 ммоль. Продолжительность тремора при введении контрольного препарата амантадина была в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, в тесте ареколинового гиперкинеза показано ингибирующее влияние производных ИДК на процессы холинергической активации.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении противопаркинсонической активности заявляемых соединений в данном исследовании установлена тенденция к увеличению ЛП тремора, однако изменение дозы соединений ИЭМ-2248, ИЭМ-2258 и ИЭМ-1574 не приводило к появлению достоверных различий с группой контроля. Вместе с этим для ИЭМ-2247 установлена прямо пропорциональная зависимость эффекта от дозы: при увеличении дозы вещества отмечалось удлинение ЛП тремора у мышей, получавших М-холиномиметик ареколин.

Такой показатель, как длительность тремора (ДТ), во всех опытных группах животных был достоверно меньше контрольных значений.

На сегодняшний день трудно сделать окончательный вывод, от чего зависят различия эффектов между изучаемыми веществами. Необходим дальнейший анализ взаимосвязи «структура – действия» в отношении заявляемых агентов и других составляющих противопаркинсонического действия данных соединений, помимо воздействия на холинергическую трансмиссию, таких как влияние непосредственно на дофаминергическую передачу и др. Важным является тот факт, что, являясь блокаторами узнающего сайта NMDA-рецептора, исследуемые вещества рассматриваются как потенциально более безопасные NMDA-лиганды по сравнению с ранее разрабатываемыми каналоблокаторами, и при установленной эффективности имеют значимые перспективы в терапии болезни Паркинсона. Основываясь на результатах, полученных в данной работе, особенно стоит выделить соединение ИЭМ-2247, при введении которого продемонстрирована наивысшая ингибирующая активность в отношении интенсивности и длительности экспериментального тремора.

ВЫВОДЫ

В тесте активации холинергической системы (модель ареколинового тремора) показана выраженная дозозависимая противопаркинсоническая активность новых антагонистов NMDA-рецепторного комплекса – 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Поступила / Received 16.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2021
Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

1. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2464. https://doi.org/10.3390/ijms21072464.
2. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkmann J. et al. Parkinson Disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13.
3. Draoui A., El Hiba O., Aimrane A., El Khiat A., Gamrani H. Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(7–8):543–559. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.002.
4. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
5. Jankovic J., Tan E.K. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338.
6. Tarakad A. Clinical Rating Scales and Quantitative Assessments of Movement Disorders. *Neurol Clin.* 2020;38(2):231–254. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.12.001.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. https://doi.org/10.1002/mds.27372.
8. Kulisevsky J., Oliveira L., Fox S.H. Update in Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):439–447. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000579.
9. Olanow C.W., Kieburtz K., Leinonen M., Elmer L., Giladi N., Hauser R.A. et al. A Randomized Trial of a Low-Dose Rasagiline and Pramipexole Combination (P2B001) in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2017;32(5):783–789. https://doi.org/10.1002/mds.26941.
10. Aradi S.D., Hauser R.A. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1339–1365. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00889-4.
11. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The Spectrum of "off" in Parkinson's Disease: What Have We Learned over 40 Years? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;51:9–16. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001.
12. Li B.D., Bi Z.Y., Liu J.F., Si W.J., Shi Q.Q., Xue L.P., Bai J. Adverse Effects Produced by Different Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease: A Mixed Treatment Comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(10):827–842. https://doi.org/10.1111/cns.12727.
13. Groc L., Choquet D. Linking Glutamate Receptor Movements and Synapse Function. *Science.* 2020;368(6496):eaay4631. https://doi.org/10.1126/science.aay4631.
14. Haas K.T., Compans B., Letellier M., Bartol T.M., Grillo-Bosch D., Sejnowski T.J. et al. Pre-Post Synaptic Alignment through Neuroligin-1 Tunes Synaptic Transmission Efficiency. *Elife.* 2018;7:e31755. https://doi.org/10.7554/eLife.31755.
15. Tang A.H., Chen H., Li T.P., Metzbower S.R., MacGillavry H.D., Blanpied T.A. A Trans-Synaptic Nanocolumn Aligns Neurotransmitter Release to Receptors. *Nature.* 2016;536(7615):210–214. https://doi.org/10.1038/nature19058.
16. Vanle B., Olcott W., Jimenez J., Bashmi L., Danovitch I., IsHak W.W. NMDA Antagonists for Treating the Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):117. https://doi.org/10.1038/s41398-018-0162-2.
17. Vieira M., Yong X.L.H., Roche K.W., Anggono V. Regulation of NMDA Glutamate Receptor Functions by the GluN2 Subunits. *J Neurochem.* 2020;154(2):121–143. https://doi.org/10.1111/jnc.14970.
18. Nicoll R.A., Roche K.W. Long-Term Potentiation: Peeling the Onion. *Neuropharmacology.* 2013;74:18–22. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.010.
19. Bhattacharya S., Ma Y., Dunn A.R., Bradner J.M., Scimemi A., Miller G.W. et al. NMDA Receptor Blockade Ameliorates Abnormalities of Spike Firing of Subthalamic Nucleus Neurons in a Parkinsonian Nonhuman Primate. *J Neurosci Res.* 2018;96(7):1324–1335. https://doi.org/10.1002/jnr.24230.
20. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K. et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):405–496. https://doi.org/10.1124/pr.109.002451.

21. Hallett P.J., Standaert D.G. Rationale for and Use of NMDA Receptor Antagonists in Parkinson's Disease. *Pharmacol Ther.* 2004;102(2):155–174. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.04.001.
22. Standaert D.G., Testa C.M., Young A.B., Penney J.B. Jr. Organization of N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Gene Expression in the Basal Ganglia of the Rat. *J Comp Neurol.* 1994;343(1):1–16. https://doi.org/10.1002/cne.903430102.
23. Wang R., Reddy P.H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. https://doi.org/10.3233/JAD-160763.
24. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA Receptor Involvement in Central Nervous System Disorders. *Neuron.* 2014;82(2):279–293. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.030.
25. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(10):682–696. https://doi.org/10.1038/nrn2911.
26. Müller T., Kuhn W., Möhr J.D. Evaluating ADS5102 (Amantadine) for the Treatment of Parkinson's Disease Patients with Dyskinesia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1181–1187. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612365.
27. Muhlack S., Müsch P., Konietzka S., Woitalla D., Przuntek H., Müller T. Impact of Oral Fast Release Amantadine on Movement Performance in Patients with Parkinson's Disease. *Pharmaceutics.* 2010;2(3):313–320. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics2030313.
28. Müller T., Kuhn W., Quack G., Przuntek H. Intravenous Application of Amantadine and Antiparkinsonian Efficacy in Parkinsonian Patients. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:407–413. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821076/.
29. Müller T., Kuhn W., Schulte T., Przuntek H. Intravenous Amantadine Sulphate Application Improves the Performance of Complex but not Simple Motor Tasks in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosci Lett.* 2003;339(1):25–28. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01462-3.
30. Rascol O., Negre-Pages L., Damier P., Delval A., Derkinderen P., Destée A., Fabbri M. et al. Utilization Patterns of Amantadine in Parkinson's Disease Patients Enrolled in the French COPARK Study. *Drugs Aging.* 2020;37(3):215–223. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00740-2.
31. Schwab R.S., England A.C. Jr, Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *JAMA.* 1969;208(7):1168–1170. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160070046011.
32. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and Safety of Amantadine for the Treatment of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(8):1237–1250. https://doi.org/10.1007/s00702-018-1869-1.
33. Huot P., Johnston T.H., Koprich J.B., Fox S.H., Brotchie J.M. The Pharmacology of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):171–222. https://doi.org/10.1124/pr.111.005678.
34. Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2020;19(3):41–47. https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.5.
35. Szydlowska K., Tymianski M. Calcium, Ischemia and Excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122–129. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.01.003.
36. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Алифирова В.М., Ижболдина О.П., Латыпова А.В. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(5):138–142. https://doi.org/10.17116/jnevro201811851138.
37. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепахин В.К., и др. (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
38. Ефремов О.М., Александрова И.Я., Куликов С.В., Лосев Н.А., Пиотровский Л.Б. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA). *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2005;68(1):7–9. Режим доступа: http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1078.

Dissertant

References

1. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2464. https://doi.org/10.3390/ijms21072464.
2. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkmann J. et al. Parkinson Disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13.
3. Draoui A., El Hiba O., Aimrane A., El Khiat A., Gamrani H. Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(7–8):543–559. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.002.
4. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–953. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
5. Jankovic J., Tan E.K. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338.
6. Tarakad A. Clinical Rating Scales and Quantitative Assessments of Movement Disorders. *Neurol Clin.* 2020;38(2):231–254. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.12.001.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., de Bie R.M.A., Seppi K. et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. https://doi.org/10.1002/mds.27372.
8. Kulisevsky J., Oliveira L., Fox S.H. Update in Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):439–447. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000579.
9. Olanow C.W., Kieburtz K., Leinonen M., Elmer L., Giladi N., Hauser R.A. et al. A Randomized Trial of a Low-Dose Rasagiline and Pramipexole Combination (P2B001) in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2017;32(5):783–789. https://doi.org/10.1002/mds.26941.
10. Aradi S.D., Hauser R.A. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1339–1365. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00889-4.
11. Chou K.L., Stacy M., Simuni T., Miyasaki J., Oertel W.H., Sethi K. et al. The Spectrum of "off" in Parkinson's Disease: What Have We Learned over 40 Years? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;51:9–16. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001.
12. Li B.D., Bi Z.Y., Liu J.F., Si W.J., Shi Q.Q., Xue L.P., Bai J. Adverse Effects Produced by Different Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease: A Mixed Treatment Comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(10):827–842. https://doi.org/10.1111/cns.12727.
13. Groc L., Choquet D. Linking Glutamate Receptor Movements and Synapse Function. *Science.* 2020;368(6496):eaay4631. https://doi.org/10.1126/science.aay4631.
14. Haas K.T., Compans B., Letellier M., Bartol T.M., Grillo-Bosch D., Sejnowski T.J. et al. Pre-Post Synaptic Alignment through Neuroligin-1 Tunes Synaptic Transmission Efficiency. *Elife.* 2018;7:e31755. https://doi.org/10.7554/eLife.31755.
15. Tang A.H., Chen H., Li T.P., Metzbower S.R., MacGillavry H.D., Blanpied T.A. A Trans-Synaptic Nanocolumn Aligns Neurotransmitter Release to Receptors. *Nature.* 2016;536(7615):210–214. https://doi.org/10.1038/nature19058.
16. Vanle B., Olcott W., Jimenez J., Bashmi L., Danovitch I., IsHak W.W. NMDA Antagonists for Treating the Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):117. https://doi.org/10.1038/s41398-018-0162-2.
17. Vieira M., Yong X.L.H., Roche K.W., Anggono V. Regulation of NMDA Glutamate Receptor Functions by the GluN2 Subunits. *J Neurochem.* 2020;154(2):121–143. https://doi.org/10.1111/jnc.14970.
18. Nicoll R.A., Roche K.W. Long-Term Potentiation: Peeling the Onion. *Neuropharmacology.* 2013;74:18–22. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.010.
19. Bhattacharya S., Ma Y., Dunn A.R., Bradner J.M., Scimemi A., Miller G.W. et al. NMDA Receptor Blockade Ameliorates Abnormalities of Spike Firing of Subthalamic Nucleus Neurons in a Parkinsonian Nonhuman Primate. *J Neurosci Res.* 2018;96(7):1324–1335. https://doi.org/10.1002/jnr.24230.
20. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K. et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):405–496. https://doi.org/10.1124/pr.109.002451.
21. Hallett P.J., Standaert D.G. Rationale for and Use of NMDA Receptor Antagonists in Parkinson's Disease. *Pharmacol Ther.* 2004;102(2):155–174. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.04.001.
22. Standaert D.G., Testa C.M., Young A.B., Penney J.B. Jr. Organization of N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Gene Expression in the Basal Ganglia of the Rat. *J Comp Neurol.* 1994;343(1):1–16. https://doi.org/10.1002/cne.903430102.
23. Wang R., Reddy P.H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. https://doi.org/10.3233/JAD-160763.
24. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA Receptor Involvement in Central Nervous System Disorders. *Neuron.* 2014;82(2):279–293. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.030.
25. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(10):682–696. https://doi.org/10.1038/nrn2911.

26. Müller T., Kuhn W., Möhr J.D. Evaluating ADS5102 (Amantadine) for the Treatment of Parkinson's Disease Patients with Dyskinesia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1181–1187. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612365.
27. Muhlack S., Müsch P., Konietzka S., Woitalla D., Przuntek H., Müller T. Impact of Oral Fast Release Amantadine on Movement Performance in Patients with Parkinson's Disease. *Pharmaceutics.* 2010;2(3):313–320. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics2030313.
28. Müller T., Kuhn W., Quack G., Przuntek H. Intravenous Application of Amantadine and Antiparkinsonian Efficacy in Parkinsonian Patients. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:407–413. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821076/.
29. Müller T., Kuhn W., Schulte T., Przuntek H. Intravenous Amantadine Sulphate Application Improves the Performance of Complex but not Simple Motor Tasks in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosci Lett.* 2003;339(1):25–28. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01462-3.
30. Rascol O., Negre-Pages L., Damier P., Delval A., Derkinderen P., Destée A., Fabbri M. et al. Utilization Patterns of Amantadine in Parkinson's Disease Patients Enrolled in the French COPARK Study. *Drugs Aging.* 2020;37(3):215–223. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00740-2.
31. Schwab R.S., England A.C. Jr, Poskanzer D.C., Young R.R. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *JAMA.* 1969;208(7):1168–1170. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160070046011.
32. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and Safety of Amantadine for the Treatment of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(8):1237–1250. https://doi.org/10.1007/s00702-018-1869-1.
33. Huot P., Johnston T.H., Koprich J.B., Fox S.H., Brotchie J.M. The Pharmacology of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):171–222. https://doi.org/10.1124/pr.111.005678.
34. Iakovleva E.E., Brusina M.A., Bychkov E.R., Piotrovsky L.B., Shabanov P.D. Antiparkinsonian Activity of New Ligands of the Glutamate NMDA-Receptor Complex – Imidazole-4,5-Dicarboxylic Acid Derivatives. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2020;19(3):41–47. (In Russ.) https://doi.org/10.37903/vsgma.2020.3.5.
35. Szydlowska K., Tymianski M. Calcium, Ischemia and Excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2010;47(2):122–129. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.01.003.
36. Mironova Yu.S., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Izhboldina O.P., Latypova A.V. Parkinson's Disease and the Glutamatergic System. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):138–142. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201811851138.
37. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasiliev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., et al. (eds.). *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Drugs.* Part 1. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.).
38. Efremov O.M., Aleksandrova I.Ya., Kulikov S.V., Losev N.A., Piotrovsky L.B. Effect of a Number of Imidazole-4,5-Dicarboxylic Acid Derivatives on the Activity of N-M ethyl-D-Aspartic Acid (NMDA) Receptors. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2005;68(1):7–9. (In Russ.) Available at: http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/1078.

Информация об авторах:

Дергачев Владимир Дмитриевич, аспирант отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-3098-1060; archegurrez@yandex.com

Яковлева Екатерина Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ассистент кафедры фармакологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0270-0217; eeiakovleva@mail.ru

Брусина Мария Александровна, к.х.н., младший научный сотрудник лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-8433-120X; mashasemen@gmail.com

Бычков Евгений Рудольфович, к.м.н., заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; преподаватель кафедры фармакологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8911-6805; bychkov@mail.ru

Пиотровский Левон Борисович, д.б.н., заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-8679-1365; levon-piotrovsky@yandex.ru

Шабанов Петр Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12; заведующий кафедрой фармакологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1464-1127; pdshabanov@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir D. Dergachev, Postgraduate Student of the Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0002-3098-1060; archegurrez@yandex.com

Ekaterina E. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicines, Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Assistant of the Department of Pharmacology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0270-0217; eeiakovleva@mail.ru

Mariia A. Brusina, Cand. Sci. (Chem.), Junior Researcher, Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Medicinal Substances, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-8433-120X; mashasemen@gmail.com

Evgenii R. Bychkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicines, Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Lecturer of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8911-6805; bychkov@mail.ru

Levon B. Piotrovskiy, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Medicinal Substances, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-8679-1365; levon-piotrovsky@yandex.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; 12, Akademik Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; pdshabanov@mail.ru