

## Поиск перспективных противопаркинсонических агентов среди азаадамантанов с монотерпеновым фрагментом

М.П. Питухин<sup>1</sup>, И.В. Сорокина<sup>1</sup>, С.В. Айдагулова<sup>1,2</sup>, К.Ю. Пономарев<sup>1</sup>, К.Н. Сорокина<sup>3</sup>, Т.Г. Толстикова<sup>1,3</sup>, Е.В. Суслов<sup>1</sup>, К.П. Волчо<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

### Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriatalного комплекса головного мозга и связанным с этим дисбалансом различных нейромедиаторных систем, регулирующих его функции. Препарат амантадин (АМД, 1-аминоадамтан), известный как блокатор глутаматных NMDA-рецепторов и регулятор нейротрансмиссии в проводниках ЦНС, снижает двигательные расстройства, характерные для БП, однако имеет недостаточную эффективность. В качестве перспективных аналогов аминоадамтанов, сохраняющих способность к стимуляции дофаминергической системы и антагонизма в отношении глутаматной системы, нами предлагаются азаадамтананы, содержащие монотерпеновый фрагмент в боковом положении азаадамтановой структуры. Цель исследования – сравнить влияние монотерпеновых производных азаадамтанов (К-372, К-818) и АМД на ключевые нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез БП, с использованием валидированных моделей *in vivo*. **Материал и методы.** Исследование выполнено на самцах мышей CD-1 и C57BL/6, которым однократно внутривентрикулярно вводили азаадамтананы и АМД в дозе 20 мг/кг. Для оценки нейромедиаторных эффектов использовали модели: индуцированный 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) паркинсонизм, галоперидоловую каталепсию, ареколиновый тремор, йохимбиновую токсичность и коразоловые судороги. **Результаты и их обсуждение.** В МФТП-модели К-372 и К-818 достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшали двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, что свидетельствует об их способности стимулировать дофаминергические нейроны; АМД значительно улучшал лишь один показатель двигательной активности. В модели галоперидоловой каталепсии значимую активность наравне с АМД показал только азаадамтан К-818, тогда как К-372 не имел эффекта. В ареколиновой модели К-372 и К-818 увеличили латентный период и уменьшили длительность тремора, а значит, проявили умеренный центральный М-холинолитический эффект, в отличие от АМД, действие которого не было статистически значимым. В модели йохимбиновой токсичности отмечено снижение выживаемости животных, получавших К-372 и К-818, что интерпретируется как потенцирование адренергической передачи; АМД несколько уменьшил токсичность йохимбина. В модели коразоловых судорог не выявлено изменений латентного периода, следовательно, ГАМК-ергическая активность отсутствует у всех агентов, что поддерживает предположение о схожем механизме действия АМД и азаадамтанов. **Заключение.** К-372 и К-818 проявляют выраженную противопаркинсоническую активность в МФТП-модели, а также эффективны в модели паркинсонического тремора у мышей. У агентов обнаружены эффекты потенциации адренергической системы и отсутствие признаков ГАМК-ергической стимуляции.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, амантадин, азаадамтананы, МФТП-индуцированный паркинсонизм, галоперидоловая каталепсия, ареколиновый тремор.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке РФФ, грант № 23-25-00428.

**Автор для переписки.** Питухин М.П., e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru

**Для цитирования.** Питухин М.П., Сорокина И.В., Айдагулова С.В., Пономарев К.Ю., Сорокина К.Н., Толстикова Т.Г., Суслов Е.В., Волчо К.П. Поиск перспективных противопаркинсонических агентов среди азаадамтанов с монотерпеновым фрагментом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):119–127. doi: 10.18699/SSMJ20260110

## Search for promising antiparkinsonian agents among monoterpene-bearing azaadamantanes

M.P. Pitukhin<sup>1</sup>, I.V. Sorokina<sup>1</sup>, S.V. Aydagulova<sup>1,2</sup>, K.Yu. Ponomarev<sup>1</sup>, K.N. Sorokina<sup>3</sup>, T.G. Tolstikova<sup>1,3</sup>, E.V. Suslov<sup>1</sup>, K.P. Volcho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 9

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>3</sup> Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

### Abstract

Parkinson's disease (PD) involves degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons with a consequent imbalance across multiple neurotransmitter systems regulating basal ganglia function. Amantadine (AMD; 1-aminoadamantane) is a low-affinity, uncompetitive NMDA receptor antagonist and a modulator of CNS neurotransmission that alleviates motor symptoms of PD but is limited by modest efficacy. Azaadamantanes bearing a monoterpene moiety are proposed as aminoadamantane analogs with potential to stimulate dopaminergic transmission and antagonize glutamatergic NMDA receptors. Aim of the study was to compare the effects of monoterpene-containing azaadamantanes (K-372, K-818) and AMD on key neurotransmitter systems implicated in PD pathogenesis using validated in vivo models. **Material and methods.** Male CD-1 and C57BL/6 mice received a single intraperitoneal dose of each agent at 20 mg/kg. Outcomes were measured in the following models: parkinsonism, induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), haloperidol-induced catalepsy, arecoline-induced tremor, yohimbine toxicity, and corazole-induced seizures models. **Results and discussion.** In the MPTP model, K-372 and K-818 significantly improved locomotor and exploratory activity, indicating dopaminergic stimulation, whereas AMD significantly improved only one locomotor endpoint ( $p < 0,05$ ). In haloperidol-induced catalepsy, only K-818 showed significant anticataleptic activity comparable to AMD, whereas K-372 had no effect. In the arecoline tremor assay, K-372 and K-818 prolonged latency and reduced tremor duration more effectively than AMD, suggesting a moderate central antimuscarinic action, while AMD produced no significant effect. In yohimbine toxicity model, K-372 and K-818 decreased animal survival, corresponds to potentiation of adrenergic transmission, whereas AMD showed a modest trend toward lower toxicity. In the corazole model, none of the agents altered seizure latency, indicating no evidence of GABAergic stimulation, which aligns with a mechanism resembling amantadine. **Conclusions.** K-372 and K-818 demonstrate robust antiparkinsonian activity in the MPTP model and efficacy against muscarinic arecoline-induced tremor in mice, while exhibiting adrenergic potentiation and no signs of GABAergic stimulation.

**Key words:** Parkinson's disease, amantadine, azaadamantanes, MPTP-induced parkinsonism, haloperidol-induced catalepsy, arecoline-induced tremor.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 23-25-00428.

**Correspondence author.** Pitukhin M.P., e-mail: pitukhin@nioch.nsc.ru

**Citation.** Pitukhin M.P., Sorokina I.V., Aydagulova S.V., Ponomarev K.Yu., Sorokina K.N., Tolstikova T.G., Suslov E.V., Volcho K.P. Search for promising antiparkinsonian agents among monoterpene-bearing azaadamantanes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(1):119–127. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260110

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание с трехкратным ростом числа пациентов за последние 20 лет [1]. Патогенез БП связан прежде всего с избирательной гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга [2]. По мере

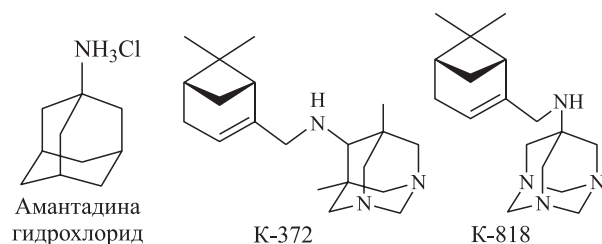
прогрессирования заболевания дегенеративные процессы затрагивают и другие нейромедиаторные системы мозга: холинергическую, адренергическую и ГАМК-ергическую [3]. Изменение нейротрансмиссии медиаторов приводит к выраженным нарушениям моторно-двигательной системы, а также когнитивным, мнестическим и

зрительно-пространственным расстройством [4]. Таким образом, компенсация функциональной недостаточности нейромедиаторов ЦНС, прежде всего дофамина, является основным направлением разработки противопаркинсонических препаратов, снижающих проявление неврологического дефицита.

Амантадин (1-аминоадамантан, АД) применяется для коррекции дискинезий при БП; его действие связывают с потенцированием дофаминергической передачи в головном мозге и частичной блокадой глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, что обеспечивает нейропротекторные свойства препарата за счет снижения эксайтотоксичности глутамата [5]. В отдельных публикациях также обсуждается модулирующее действие АД на холинергическую систему мозга [6, 7], позволяющее компенсировать ее избыточную активацию при паркинсонизме. Тем не менее, несмотря на полезные фармакологические эффекты, применение АД при БП ограничено вследствие его недостаточной клинической эффективности [8] и побочных психотических и судорожных симптомов у отдельных пациентов [9]. В связи с этим актуален синтез новых, более эффективных соединений со сходным механизмом действия на основе адамантановых структур.

В качестве перспективных соединений мы предлагаем рассматривать азаадамантаны как структурно близкий к адамантанам тип блокаторов глутаматных рецепторов (рис. 1). Ранее нами показано, что производные азаадамантанов обладают широкой фармакологической активностью, в том числе оказывают противовоспалительный, анальгезирующий и адренергический эффекты, которые также определяются и у АД [10, 11].

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ влияния монотерпеновых производных азаадамантанов (K-372 и K-818) и АД на нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез БП.



**Рис. 1.** Структуры АД и исследуемых азаадамантанов (K-372, K-818)

**Fig. 1.** Structures of amantadine and azaadamantanes (K-372, K-818)

## Материал и методы

Эксперименты проводили на самцах мышей CD-1 и C57BL/6 с массой тела 25–30 и 20–25 г соответственно, полученных из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в стандартных условиях при температуре 22–24 °С. Группы состояли из 6–10 мышей. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 «О защите животных, используемых в научных целях». Дизайн экспериментов и методы, использованные в работе, одобрены Биоэтической комиссией Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ) СО РАН, протокол № P-14-2024-01-02 от 22.01.2024.

Азаадамантаны K-372 и K-818 синтезированы в лаборатории направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН. Соединения представляют собой тонкий белый кристаллический порошок без запаха, чистота  $\geq 99,5\%$ . За счет гидрофильного азаадамантанового каркаса вещества хорошо растворимы в воде. В качестве референтного препарата использовали гидрохлорид АД ( $\geq 99\%$ ; Carl Roth, ФРГ). Во всех исследуемых моделях азаадамантаны и АД вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг. В контрольных группах для каждой из моделей воспроизводили соответствующий протокол и вводили растворитель (0,9%-й раствор NaCl) вместо исследуемых соединений.

### Дофаминергическая активность

Модель МФТП-индуцированного паркинсонизма воспроизводилась методом четырехкратного внутривентриального введения 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП, синтезирован в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН Ардашовым О.В.) мышам линии C57BL/6 в дозе 20 мг/кг (общая доза – 80 мг/кг) [12]. Через 12 ч после последней инъекции вводили азаадамантаны и АД. Двигательную активность мышей определяли в тесте «открытое поле» с использованием камеры с автоматической регистрацией двигательных актов TruScan (Coulbourn Instruments, США), ориентировочно-исследовательскую активность – в тесте «дырчатый пол» в этой же камере. Тестирование проводилось индивидуально у каждого животного через 1 ч после введения изучаемых соединений в течение 2-минутного периода.

Модель галоперидоловой каталепсии воспроизводили путем внутривентриального вве-

дения антагониста дофаминовых D2-рецепторов галоперидола (Sigma-Aldrich, США) в дозе 1 мг/кг через 15 мин после введения азаадамантанов и АМД [13]. Каталепсию оценивали через 120 и 180 мин после введения галоперидола, помещая животных в неудобную позу («поза лектора») и регистрируя общее время сохранения навязанной позы в течение 120 с наблюдения (длительность каталепсии).

**М-холиноблокирующую активность** соединений оценивали в модели ареколинового тремора [13]. Исследуемые агенты и АМД вводили мышам линии CD-1 за 30 мин до подкожного введения М-холиномиметика ареколина (Thermo Scientific) в дозе 25 мг/кг. Фиксировали время до начала тремора и его продолжительность.

**Адренергическую активность** определяли в модели йохимбиновой токсичности [14]. Исследуемые агенты и АМД вводили мышам линии CD-1 за 30 минут до введения йохимбина (Carl Roth) в дозе 55 мг/кг внутривенно. Фиксировали выживаемость животных через 30 минут, 1 час и 4 часа после введения йохимбина.

**ГАМК-ергическую активность** оценивали в модели коразоловых судорог [13]. Исследуемые агенты и АМД вводили мышам линии CD-1 за 30 мин до инъекции коразола (пентилентетразол, Sigma-Aldrich) в дозе 75 мг/кг внутривенно. Влияние агентов на ГАМК-ергическую систему оценивали по продолжительности латентного периода до наступления судорог.

**Статистическую обработку** результатов проводили методом непараметрического анализа с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft. Inc., США) и GraphPad Prism 10.4.1 (GraphPad Software, США). Данные представлены в виде медианы, квартилей и диапазона без выбросов. Для множественных сравнений применяли критерий Краскела – Уоллиса, при парных сравнениях – критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

### Дофаминергическая активность азаадамантанов

В модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей выявлено статистически значимое снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности (рис. 2). На фоне данных нарушений агенты К-372 и К-818 повышали количество и продолжительность двигательных актов, пройденную дистанцию на 60–180 % ( $p < 0,05$ ); АМД увеличивал только количество двигательных актов, не влияя на остальные

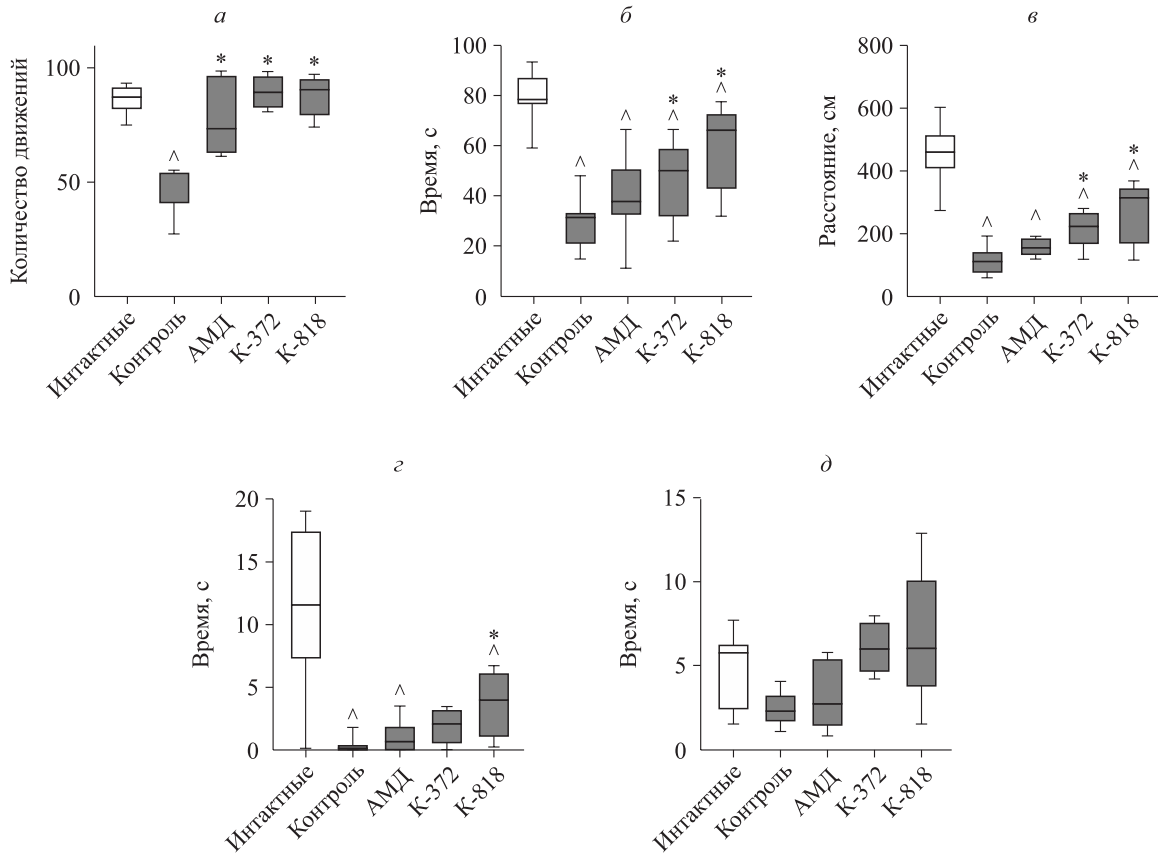
показатели ( $p > 0,05$ ) (рис. 2, а, б, в). В тесте «дырчатый пол» установлено влияние агентов на ориентировочно-исследовательскую активность: К-818 значительно увеличивал время вертикализации животных по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,04$ ), под действием К-372 оно возрастало на уровне тенденции ( $p = 0,07$ ), при этом К-372 существенно повышал длительность исследования отверстий ( $p = 0,01$ ); АМД значимого влияния на данные параметры не оказал (рис. 2, г, д).

Модель МФТП-индуцированного паркинсонизма используется для поиска потенциальных противопаркинсонических агентов. Метаболит МФТП (МФТП<sup>+</sup>) вызывает гибель дофаминергических нейронов, что приводит к проявлению симптомов паркинсонизма [12, 13]. Установлено, что К-372 и К-818 более эффективно снижали как двигательные, так и ориентировочно-исследовательские нарушения. Это указывает на наличие у исследуемых азаадамантанов более высокой, чем у АМД, противопаркинсонической активности, которая ассоциирована прежде всего с дофаминергической системой.

В модели галоперидоловой каталепсии введение нейролептика в дозе 1 мг/кг провоцировало каталепсию у 100 % животных. Среднюю продолжительность каталептогенного эффекта оценивали в течение 120 с через 120 и 180 мин после введения галоперидола. В этих условиях К-818 и АМД способствовали значимому снижению продолжительности каталепсии лишь через 120 мин ( $p = 0,029$  и  $p = 0,001$  соответственно), тогда как через 180 мин эффект исчезал. Соединение К-372 не проявило эффекта ни в одной из временных точек (рис. 3). Следует отметить, что галоперидол, в отличие от МФТП, не повреждает дофаминергические нейроны, а конкурирует с дофамином за D2-рецепторы [15]. Этот факт делает галоперидоловую модель более репрезентативной для лекарственного паркинсонизма без нейрональной гибели. В нашем эксперименте К-818 показал сопоставимую с АМД активность в уменьшении длительности каталепсии, что свидетельствует о его влиянии на дофаминергические рецепторы. Агент К-372 не влиял на длительность каталепсии, что расходится с данными о его активности в МФТП-модели. Обнаруженные различия в дофаминергических эффектах азаадамантанов указывают на особенности механизма их действия, которые требуют дальнейшего изучения.

### Холиноблокирующая активность азаадамантанов

Ареколиновая модель используется как модель тремора, возникающего при БП [13]. М-холиномиметик ареколин индуцирует тремор,



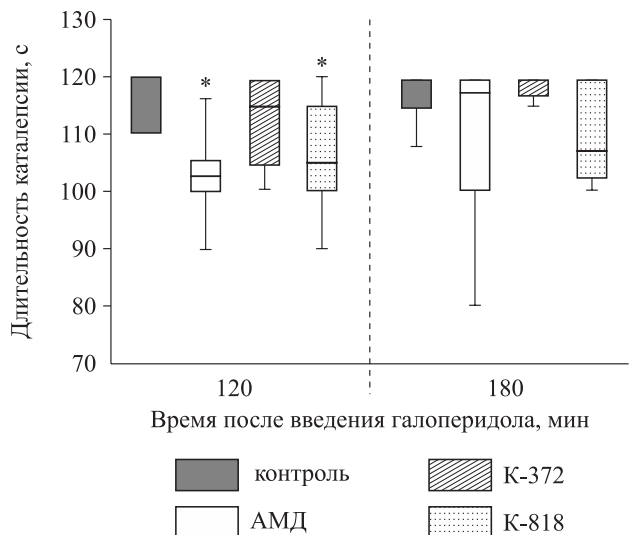
**Рис. 2.** Влияние исследуемых агентов на двигательную (а – количество движений, б – время в движении, в – пройденный путь) и ориентировочно-исследовательскую активность (г – время вертикализации, д – длительность заглядывания в отверстия) в тестах «открытое поле» и «дырчатый пол» в модели МФТП-индуцированного паркинсонизма. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы контроля, ^ – интактных животных

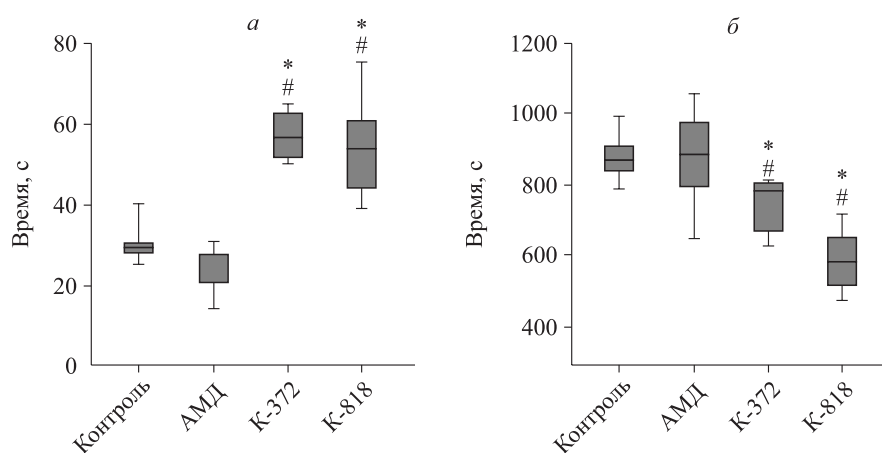
**Fig. 2.** Effect of the agents on locomotor (number of movements, а; time in motion, б; distance traveled, в) and exploratory activity (time of verticalization, г; duration of looking into holes, д) in the open field and hole-board tests in the MPTP-induced parkinsonism model; \* $p < 0,05$  compared to control; ^ $p < 0,05$  compared to intact group

активируя центральные холинергические интернейроны, что позволяет оценивать на этой модели М-холиноблокирующую активность соединений [16]. В эксперименте на ареколиновой модели установлено, что К-372 и К-818 увеличи-

**Рис. 3.** Влияние исследуемых агентов на общую продолжительность катаlepsии после введения галоперидола. \* – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

**Fig. 3.** Effects of the agents on the total duration of catalepsy after haloperidol administration.





**Рис. 4.** Влияние исследуемых агентов на латентный период (а) и продолжительность ареколинового тремора (б); обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы контроля, # – интактных животных

**Fig. 4.** Effects of the agents on the latency (a) and duration of arecoline-induced tremor (б); \* $p < 0,05$  compared to control; # $p < 0,05$  compared to intact group

вают латентный период тремора соответственно на 90 и 80 % ( $p < 0,01$ ), а также снижают его длительность по сравнению с контролем ( $p = 0,0010$  и  $p = 0,0002$  соответственно). АМД не оказывает значимого влияния на ареколин-индуцированный тремор (рис. 4). Способность агентов К-372 и К-818 ослаблять ареколин-индуцированный тремор указывает на их М-холиноблокирующую активность. АМД в данном случае не проявил эффекта, что согласуется с результатами подобного исследования И.Г. Капицы и соавт. для препарата «мидантан» (амантадин) [16].

#### Адренергическая активность азаадамантанов

В модели йохимбиновой токсичности установлено, что азаадамантаны К-372 и К-818 снижают выживаемость животных в каждой временной точке по сравнению с контрольной группой. Наибольшие различия между группами отмечены через 4 ч после введения йохимбина: выживаемость мышей после введения К-372, К-818 и в контроле составила соответственно 30, 20 и 60 % (рис. 5). Введение АМД не оказало подобного действия, а напротив, скорее приводило к снижению токсического эффекта йохимбина в среднем на 13,3 % (см. рис. 5). Антагонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов йохимбин усиливает высвобождение норадреналина, вызывая гиперактивацию симпатической системы с токсичностью вплоть до летального исхода [17]. Введение К-372 и К-818 снижало выживаемость исследуемых животных, что свидетельствует о потенцировании агентами адренергической передачи. Данная активность

может быть релевантна симптомам БП, ассоциированным с норадренергической дисфункцией [3]. АМД в данной модели не показал адреностимулирующего эффекта.

#### ГАМК-ергическая активность азаадамантанов

Введение коразола провоцировало приступ судорожной активности у всех животных контрольной группы. Ни один из тестируемых агентов не оказал значимого влияния на латентный период судорог (согласно критерию Краске-ла – Уоллиса  $p = 0,4819$ ) (рис. 6). Модель коразоловых судорог является классическим тестом для оценки противосудорожной активности соединений, связанной с модуляцией ГАМК-ергической нейротрансмиссии [13]. Отсутствие эффекта в данной модели у азаадамантанов и АМД указывает на отсутствие значимого стимулирующего влияния на тормозную ГАМК-ергическую систему, которая находится в антагонизме с возбуждающей глутаматной системой [18]. Таким образом, однонаправленность эффектов азаадамантанов и АМД, вероятно, является следствием сходного NMDA-блокирующего действия агентов.

#### Заключение

Азаадамантаны К-372 и К-818 проявляют выраженную противопаркинсоническую активность в моделях доклинического скрининга, превосходя или не уступая АМД по выраженности эффектов в моделях МФТП-индуцированного паркинсонизма, галоперидоловой каталепсии (К-818) и ареколин-индуцированного тремора

(К-372 и К-818). Дополнительно у обоих агентов обнаружено потенцирующее действие на адренергическую передачу, а отсутствие ГАМК-стимулирующего эффекта подчеркивает их схожесть с АД в механизмах действия. Таким образом, полученные результаты показывают перспективность углубленного изучения монотерпеновых производных азаадамантанов как антипаркинсонических агентов и одновременно свидетельствуют о целесообразности исследования этих соединений как модуляторов нейротрансмиттерных систем на моделях других нейродегенеративных заболеваний ЦНС с целью установления механизмов действия.

### Список литературы / References

1. Zhu J., Cui Y., Zhang J., Yan R., Su D., Zhao D., Wang A., Feng T. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2024;5(7):464–479. doi: 10.1016/S2666-7568(24)00094-1

2. Ramesh S., Arachchige A.S.P.M. Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. *AIMS Neurosci.* 2023;10(3):200. doi: 10.3934/Neuroscience.2023017.

3. Jing X.Z., Yuan X.Z., Luo X., Zhang S.Y., Wang X.P. An update on nondopaminergic treatments for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2023;21(8):1806–1826. doi: 10.2174/1570159X20666220222150811

4. Silva A.B.R.L., de Oliveira R.W.G., Diógenes G.P., de Castro Aguiar M.F., Sallem C.C., Lima M.P.P., de Albuquerque Filho L.B., de Medeiros S.D.P., de Mendonça L.L.P., de Santiago Filho P.C. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art. *Ageing Res. Rev.* 2023;84:101834. doi: 10.1016/j.arr.2022.101834

5. Almohmadi N.H., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Albuhadily A.K., Abdelaziz A.M., Jabir M.S., Alexiou A., Papadakis M., Batiha G.E.-S. Glutamatergic dysfunction in neurodegenerative diseases focusing on Parkinson's disease: Role of glutamate modulators. *Brain Res. Bull.* 2025;111349. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111349

6. Пилипович А., Голубев В. Амантадины: опыт применения при болезни Паркинсона. *Мед. сов.* 2016;(11):52–56. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-52-56

Pilipovich A., Golubev V. Amantadines: Experience in the treatment of Parkinson's disease. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2016;(11):52–56. [In Russian] doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-52-56

7. Rascol O., Fabbri M., Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1048–1056. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0

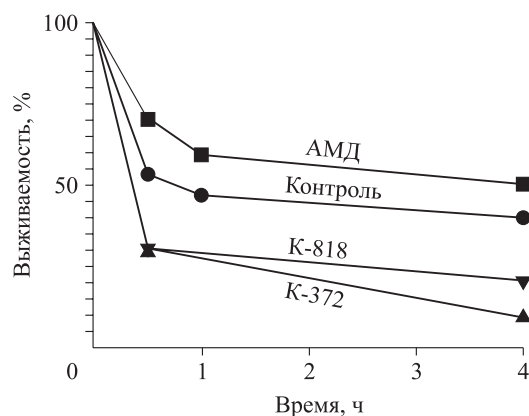


Рис. 5. Влияние исследуемых агентов на выживаемость животных после введения йохимбина

Fig. 5. Effects of the agents on animal survival after yohimbine administration

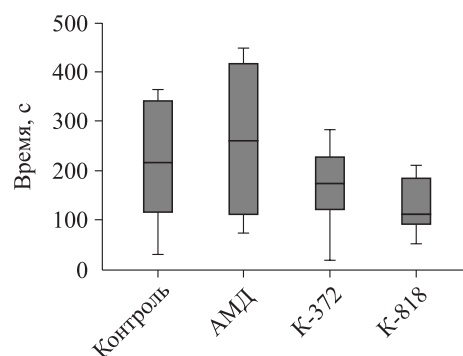


Рис. 6. Влияние исследуемых агентов на латентный период коразоловых судорог

Fig. 6. Effects of the agents on the latency of corazole-induced seizures

8. Crosby N.J., Deane K., Clarke C.E. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003(1). doi: 10.1002/14651858.CD003468.

9. Ide N., Hosoya Y., Yamamoto M., Shigeno A., Obayashi M., Asada K., Matsushima S. Central nervous system adverse reactions to amantadine intoxication: a case report and analysis of JADER. *In Vivo.* 2024;38(4):2090–2096. doi: 10.21873/invivo.13669

10. Сорокина И.В., Мешкова Ю.В., Айдагулова С.В., Толстикова Т.Г., Пономарев К.Ю., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Противовоспалительная и анальгетическая активность азаадамантанов – аналогов амантадина. *Химия в интересах устойчив. развития.* 2023;31:712–717. doi: 10.15372/KhUR2023518

Sorokina I.V., Meshkova Yu.V., Aydagulova S.V., Tolstikova T.G., Ponomarev K.Yu., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Anti-inflammatory and analgesic activity of azaadamantanes – analogues of amantadine. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*

ya = *Chemistry for Sustainable Development*. 2023;31: 692–697. doi: 10.15372/CSD2023518

11. Суслов Е.В., Пономарев К.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Азаадамантаны – новый перспективный каркасный блок для медицинской химии и фармакологии. *Биоорг. химия*. 2021;47(6):659–682. doi: 10.31857/s0132342321060233.

Suslov E.V., Ponomarev K.Yu., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Azaadamantanes, a New Promising Scaffold for Medical Chemistry. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2021; 47: 1133–1154. doi: 10.1134/S1068162021060236

12. Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat. Protoc.* 2007;2(1):141–151. doi: 10.1038/nprot.2006.342

13. Миронов А., Бунатян Н., Васильев А. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Mironov A., Bunatjan N., Vasil'ev A. Guidelines for conducting clinical trials of medicines. М.: Grifi K, 2012. 944 p. [In Russian]

14. Lapin I. Adrenergic nonspecific potentiation of yohimbine toxicity in mice by antidepressants and related drugs and antiyohimbine action of antiadren-

ergic and serotonergic drugs. *Psychopharmacology (Berl.)*.1980;70(2):179–185. doi: 10.1007/BF00435311

15. Tyler M.W., Zaldivar-Diez J., Haggarty S.J. Classics in chemical neuroscience: haloperidol. *ACS Chem. Neurosci.* 2017;8(3):444–453. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00018

16. Капица И., Кокшенев И., Вальдман Е., Воронина Т. Изучение эффектов инъекционной формы гимантана на экспериментальных моделях паркинсонического синдрома. *Фармакокинет. и фармакодинам.* 2012;(2):10–16.

Kapitsa I., Kokshenev I., Val'dman E., Voronina T. Study of the effects of the injectable form of gimantane on experimental models of Parkinson's syndrome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2012;(2):10–16. [In Russian]

17. Swann A.C., Lijffijt M., Lane S.D., Cox B., Steinberg J.L., Moeller F.G. Norepinephrine and impulsivity: effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013;229(1):83–94. doi: 10.1007/s00213-013-3088-7

18. Chai A. Pleiotropic neurotransmitters: neurotransmitter-receptor crosstalk regulates excitation-inhibition balance in social brain functions and pathologies. *Front. Neurosci.* 2025;19:1552145. doi: 10.3389/fnins.2025.1552145

**Сведения об авторах:**

**Питухин Максим Павлович**, ORCID: 0009-0003-5966-2076, e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru

**Сорокина Ирина Васильевна**, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

**Айдагулова Светлана Владимировна**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969,  
e-mail: asvetvlad@yandex.ru

**Пonomarev Константин Юрьевич**, к.х.н., ORCID: 0000-0002-8324-4208, e-mail: ponomarev@nioch.nsc.ru

**Сорокина Ксения Николаевна**, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

**Толстикова Татьяна Генриховна**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

**Суслов Евгений Владимирович**, к.х.н., ORCID: 0000-0003-0988-0502, e-mail: suslov@nioch.nsc.ru

**Волчо Константин Петрович**, д.х.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-4083-9324, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

**Information about the authors:**

**Maksim P. Pitukhin**, ORCID: 0009-0003-5966-2076, e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru

**Irina V. Sorokina**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

**Svetlana V. Aydagulova**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969,  
e-mail: asvetvlad@yandex.ru

**Konstantin Yu. Ponomarev**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-8324-4208,  
e-mail: ponomarev@nioch.nsc.ru

**Ksenia N. Sorokina**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

**Tatiana G. Tolstikova**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958,  
e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

**Evgenii V. Suslov**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-0988-0502, e-mail: suslov@nioch.nsc.ru

**Konstantin P. Volcho**, doctor of chemical sciences, professor of RAS,  
ORCID: 0000-0002-4083-9324, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

*Поступила в редакцию 01.09.2025*

*После доработки 21.09.2025*

*Принята к публикации 15.01.2025*

*Received 01.09.2025*

*Revision received 21.09.2025*

*Accepted 15.01.2025*