

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИИ ГИМАНТАНА И ПИРИБЕДИЛА НА МОДЕЛИ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6

УДК 615.015.2

<https://doi.org/10.7816/RCF17235-40>© **Е.А. Вальдман, И.Г. Капица, А.П. Калинина, Е.А. Иванова, Т.А. Воронина**

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Для цитирования: Вальдман Е.А., Капица И.Г., Калинина А.П., и др. Изучение эффектов комбинации гимантана и пирибедила на модели МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома у мышей линии C57BL/6. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 35–40. <https://doi.org/10.7816/RCF17235-40>

Поступила: 04.04.2019

Одобрена: 15.05.2019

Принята: 19.06.2019

Оценена эффективность гимантана, оригинально-го препарата из группы производных адамантана, в комбинации с агонистом дофаминовых рецепторов пирибедилом на модели острого паркинсонического синдрома, индуцированного однократным внутривенным введением 30 мг/кг нейротоксина 1-метил-4-фенил-тетрагидропиридина (МФТП) мышам линии C57BL/6. Ригидность оценивали по длине шага, олигокинезию и нарушение координации — в тесте «Вращающийся стержень», антикаталептическое дей-

ствие — на модели катаlepsии, вызванной введением галоперидола в дозе 0,1 мг/кг. Установлено, что комбинация гимантана и пирибедила снижает проявления паркинсонического синдрома и значительно превосходит по эффективности каждый из препаратов в отдельности.

◆ **Ключевые слова:** гимантан; пирибедил; болезнь Паркинсона; экспериментальные модели паркинсонического синдрома; МФТП; мыши C57BL/6.

THE STUDY OF THE EFFECTS OF THE COMBINATION OF HIMANTANE AND PIRIBEDIL ON A MODEL OF MPTP-INDUCED PARKINSONIAN SYNDROME IN C57BL/6 MICE

© *E.A. Valdman, I.G. Kapitsa, A.P. Kalinina, E.A. Ivanova, T.A. Voronina*

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

For citation: Valdman EA, Kapitsa IG, Kalinina AP, et al. The study of the effects of the combination of himantane and piribedil on a model of MPTP-induced Parkinsonian syndrome in C57BL/6 mice. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):35-40. <https://doi.org/10.7816/RCF17235-40>

Received: 04.04.2019

Revised: 15.05.2019

Accepted: 19.06.2019

The effectiveness of hemantane, an original adamantane derivative, in combination with the dopamine receptor agonist piribedil on the model of acute parkinsonian syndrome induced by a single intraperitoneal injection of 30 mg/kg neurotoxin-1, induced by a single intraperitoneal injection of 30 mg/kg neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP) in C57BL/6 mice. Rigidity was assessed by stride length, oligokinesia and impaired coordination in the “rotarod test”, effect on the

cataplexy model caused by 0.1 mg/kg haloperidol. It has been established that the combination of hemantane and piribedil reduces the manifestations of parkinsonian syndrome, significantly exceeding in efficiency of each of the drugs separately.

◆ **Keywords:** hemantane; piribedil; Parkinson’s disease; experimental models of parkinsonism; MPTP; mice C57BL/6.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся преимущественно у людей старшего возраста. Однако в последние годы отмечается снижение возраста пациентов, у которых диагностируют болезнь Паркинсона [7]. Патогенез заболевания обусловлен прогрессирующим снижением дофаминергической

иннервации вследствие гибели нейронов, которая начинается с нейронов стриопалидарной системы. Основные клинические проявления болезни Паркинсона представлены двигательными нарушениями — гипокинезией, ригидностью, тремором, постуральными расстройствами.

До настоящего времени наиболее эффективными и широко применяемыми средствами лечения болезни Паркинсона являются препараты лево-

допы — предшественника дофамина. Однако при длительном применении эффективность препаратов леводопы снижается и часто возникают тяжелые осложнения в виде дискинезий [14], поэтому фармакотерапию болезни Паркинсона, особенно у пациентов относительно молодого возраста, часто начинают агонистом дофаминовых рецепторов амантадином в качестве монотерапии или в комбинации [7, 10].

Гимантан — оригинальный отечественный препарат из группы производных адамантана, обладает высокой активностью и широким спектром противопаркинсонических эффектов в эксперименте, в том числе снижает выраженность дискинезий, вызываемых леводопой [8]. Эффективность гимантана подтверждена в клинике у пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона [9]. Результаты клинического исследования определили перспективу применения гимантана при болезни Паркинсона в составе комплексной фармакотерапии.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности гимантана в комбинации с агонистом дофаминовых рецепторов пирибедилом на модели острого паркинсонического синдрома, индуцированного нейротоксином 1-метил-4-фенилтетрагидропиридином (МФТП) у мышей линии C57BL/6.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Эксперименты проводили на самцах мышей линии C57BL/6 массой 24–28 г (питомник филиал «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» России). Животных содержали в клетках по 10 особей в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» в соответствии с нормативным документом СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Работы выполняли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ № 199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». *Исследуемые вещества* — гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид) в виде фармацевтической субстанции (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»), пирибедил (Сервье, Франция), галоперидол и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорид (МФТП) (Sigma-Aldrich Company).

Паркинсонический синдром моделировали однократным внутривентральным введением ней-

ротоксина МФТП (30 мг/кг) самцам мышей линии C57BL/6. Животным контрольной группы вводили изотонический раствор натрия хлорида. Исследуемые препараты вводили внутривентралью за 30 мин до введения нейротоксина. Эффективность их действия оценивали после введения МФТП по влиянию на развитие основных проявлений паркинсонического синдрома — ригидности и олигокинезии.

Оценку ригидности проводили через 10–15 мин после введения МФТП по изменению длины шага у мышей. Каждое животное помещали на маркированную ленту, предварительно окрашивая лапки фуорсином и бриллиантовым зеленым. Определяли расстояние между следами от передних и задних лапок, оставшимися на ленте [15]. Развитие олигокинезии и постуральных расстройств регистрировали через 90 мин после введения МФТП по методике «Вращающийся стержень» на аппарате Roda-Rod для мышей (UgoBasile, Италия), который представляет собой барабан 6 см в диаметре, вращающийся с заданной скоростью, разделенный шестью дисками (25 см в диаметре) на пять одинаковых частей. Предварительно перед тестированием проводили процедуру ознакомления, для чего животных в течение 1–2 мин 3 раза помещали на стержень для адаптации к условиям установки Rota-Rod. При тестировании каждое животное находилось в разделенных перегородками компартментах на стержне, вращающемся с постоянной скоростью 10 об./мин. Фиксировали латентное время падения животного с барабана. Наблюдение продолжали в течение 120 с.

Через 24 ч после введения МФТП оценивали каталепсию, вызванную введением галоперидола. Галоперидол вводили в малой дозе 0,1 мг/кг внутривентралью. Эта доза не вызывает развития каталептогенного состояния у интактных животных [4]. Каталепсию оценивали через 120 мин после введения галоперидола по длительности пребывания в «позе лектора»: обе передние конечности помещали на горизонтальный стержень (4 см от пола, диаметр 5 мм) таким образом, чтобы спина животного была прямой, и фиксировали время пребывания животного в неподвижном состоянии в течение 2 мин.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью непараметрического анализа для независимых переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в форме средних и стандартных отклонений (Statistica V.7).

РЕЗУЛЬТАТЫ

МФТП в дозе 30 мг/кг при однократном внутривентральном введении вызывает у мышей C57BL/6 развитие паркинсонического синдрома, проявляющегося ригидностью и олигокинезией. Для оценки ригидности измеряли длину шага. У мышей, которым вводили МФТП, длина шага достоверно умень-

шилась. Предварительное, до МФТП, введение гимантана в дозах 10 и 20 мг/кг, как и пирибедила в дозах 20 и 50 мг/кг, не дало эффекта в отношении развивающейся ригидности, вызываемой МФТП. На фоне гимантана 20 мг/кг зарегистрирована лишь тенденция к увеличению длины шага. Комбинация гимантана в дозе 10 мг/кг и пирибедила 20 мг/кг также не влияла на выраженность ригидности. При совместном применении гимантана в дозе 20 мг/кг и пирибедила 20 мг/кг, как и гимантана 20 мг/кг с пирибедилом в дозе 50 мг/кг, за 30 мин до введения МФТП отмечено снижение ригидности, что выражалось в достоверном увеличении длины шага мышей (табл. 1).

При оценке двигательной активности и координации в тесте «Вращающийся стержень» через 90 мин

после введения МФТП в дозе 30 мг/кг у животных нарушалась моторная активность и координация, что выражалось в резком снижении времени удерживания на стержне при постоянной скорости вращения. Предварительное, до МФТП, введение гимантана в дозах 10 и 20 мг/кг не приводило к достоверному увеличению времени удерживания на стержне. Комбинация гимантана 10 мг/кг и пирибедила 20 мг/кг вызывала значимое уменьшение нарушений моторной активности и координации, вызываемых МФТП. Время удерживания на стержне животных в этой группе было достоверно больше, чем в группе МФТП (табл. 2).

Введение галоперидола в малой дозе (0,1 мг/кг) через 24 ч после введения нейротоксина МФТП вызывало выраженную каталепсию у всех животных.

■ Таблица 1. Эффект гимантана, пирибедила и их комбинации в тесте оценки ригидности по длине шага у мышей C57BL/6 с МФТП-индуцированным паркинсоническим синдромом

Группа	Доза, мг/кг	Ригидность (длина шага), см
Изотонический раствор натрия хлорида		6,55 ± 0,1**
МФТП	30	4,07 ± 0,06
МФТП + гимантан	30 10	4,03 ± 0,15
МФТП + гимантан	30 20	4,46 ± 0,15
МФТП + пирибедил	30 20	3,89 ± 0,16
МФТП + пирибедил	30 50	3,9 ± 0,11
МФТП + гимантан + пирибедил	30 10 20	3,84 ± 0,17
МФТП + гимантан + пирибедил	30 20 20	5,06 ± 0,11**
МФТП + гимантан + пирибедил	30 20 50	4,88 ± 0,16*
МФТП + гимантан + пирибедил	30 10 50	4,2 ± 0,1

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, достоверность отличий от группы МФТП.

■ Таблица 2. Оценка эффектов гимантана, пирибедила и их комбинации на координацию движений и двигательную активность мышей C57BL/6 с МФТП-индуцированным паркинсоническим синдромом в тесте «Вращающийся стержень»

Группа	Доза, мг/кг	Время удерживания на стержне, с
Изотонический раствор натрия хлорида		110,9 ± 8,37**
МФТП +	30	40,6 ± 10,04
МФТП + гимантан	30 10	51,6 ± 13,27
МФТП + гимантан	30 20	68,5 ± 12,9
МФТП + гимантан + пирибедил	30 10 20	75,1 ± 11,2*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, достоверность отличий от группы МФТП.

■ Таблица 3. Эффект гиммантана, пирибедила и их комбинации на каталепсию, вызванную галоперидолом (0,1 мг/кг) у мышей C57BL/6 с МФТП-индуцированным паркинсоническим синдромом

Группа	Доза, мг/кг	Время каталептогенного состояния, с
Изотонический раствор натрия хлорида		4,53 ± 1,45**
МФТП	30	72,5 ± 5,9##
МФТП + гиммантан	30 10	45,7 ± 14,5#
МФТП + гиммантан	30 20	40,7 ± 14,6*#
МФТП + пирибедил	30 20	72,7 ± 10,4#
МФТП + пирибедил	30 50	43,8 ± 13,2#
МФТП + гиммантан + пирибедил	30 10 20	61,9 ± 12,5##
МФТП + гиммантан + пирибедил	30 20 20	33,7 ± 9,7**#
МФТП + гиммантан + пирибедил	30 20 50	27,2 ± 5,09*#
МФТП + гиммантан + пирибедил	30 10 50	9,20 ± 3,05**

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, достоверность отличий от группы МФТП; # $p < 0,05$, ## $p < 0,05$, достоверность отличий от группы «Изотонический раствор натрия хлорида».

Гиммантан в дозе 20 мг/кг эффективно устранял каталептогенное состояние — достоверно уменьшал время застывания мышей в «позе лектора». Гиммантан 10 мг/кг также сокращал время каталепсии, но отличия зарегистрированы лишь на уровне тенденции, как и при применении пирибедила в дозе 50 мг/кг. Пирибедил в дозе 20 мг/кг оказался неэффективным. При изучении совместного применения препаратов установлено, что комбинация гиммантана 10 мг/кг и пирибедила 50 мг/кг значительно снижала выраженность каталепсии относительно группы МФТП, при этом достоверных отличий с группой животных, которым вводили только изотонический раствор натрия хлорида, не зафиксировано. Достоверное снижение времени пребывания в каталептическом состоянии наблюдалось также в группах животных, которым вводили комбинации гиммантан 20 мг/кг и пирибедил 20 мг/кг, гиммантан 20 мг/кг и пирибедил 50 мг/кг, но при этом сохранялось достоверное отличие от контрольной (изотонический раствор натрия хлорида) группы (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании установлено, что на модели остро развивающегося паркинсонического синдрома, вызванного однократным введением МФТП 30 мг/кг мышам C57BL/6, комбинация гиммантана с пирибедилом оказалась более эффективной для предотвращения развития ригидности, моторных

нарушений и координации, каталепсии, чем каждый из препаратов в отдельности.

В клинической практике пирибедил широко применяют в качестве средства монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона, а также используют в комбинированной терапии с амантадином и для повышения эффективности и безопасности терапии леводопой [12].

Пирибедил является частичным агонистом дофаминовых D2- и D3-рецепторов. Умеренное сродство препарата к дофаминовым рецепторам обеспечивает их активацию, достаточную для снижения моторных проявлений болезни Паркинсона, при минимальных побочных эффектах. Пирибедил также оказывает антагонистическое действие на $\alpha 2$ -адренорецепторы. По этому механизму может осуществляться регуляция настроения и когнитивных функций, нарушенных при болезни Паркинсона [12, 16].

Гиммантан обладает свойствами низкоаффинного неконкурентного канального блокатора NMDA-рецепторов, сходными с амантадином [3]. Препарат оказывает комплексное воздействие на дофаминовую передачу и повышает ее эффективность. В опытах *in vitro* при помощи метода радиолигандного связывания было обнаружено, что гиммантан активен в отношении дофаминовых D3-рецепторов, а амантадин — нет. Поскольку D3-рецепторы, локализованные преимущественно пресинаптически, регулируют концентрацию свободного дофамина в синаптической щели, возможно, это свойство гиммантана обуславливает его большой дофаминпо-

зитивный эффект, доказанный в экспериментах [1]. В спектре действия гимантана вывлены антиглутаматергическая, антирадикальная [6], иммунотропная активность [5] и свойства ингибитора моноаминоксидазы В [2]. Это позволяет предполагать, что препарат может оказывать не только симптоматический эффект, но и замедлять прогрессирование заболевания. Нейропротекторная активность гимантана продемонстрирована в эксперименте [11].

Таким образом, можно ожидать, что комбинированная терапия болезни Паркинсона гимантаном и пирибедилом будет снижать моторные и немоторные проявления заболевания и замедлять его прогрессирование.

Полученные в данном исследовании результаты позволяют рекомендовать дальнейшее изучение возможности применения гимантана в сочетании с агонистами дофаминовых рецепторов, в частности с пирибедилом, для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии болезни Паркинсона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаймов Д.А., Зимин И.А., Ковалев Г.И. Влияние гимантана на основные подсистемы дофаминовых рецепторов стриатума крыс *ex vivo* // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. – № 1. – С. 18–21. [Abaimov DA, Zimin IA, Kovalev GI. Subchronic effects of hemantane on the main subtypes of dopamine receptors in rat striatum *ex vivo*. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia farmakologija*. 2008;71(1):18-21. (In Russ.)]
2. Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Аксенова Л.Н., и др. Влияние нового противопаркинсонического препарата гимантана на активность моноаминоксидаз // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 5. – С. 3–5. [Val'dman EA, Voronina TA, Aksenova LN, et al. The effect of the new antiparkinsonian drug hemantane on monoamine oxidase activity. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia farmakologija*. 2003;66(5):3-5. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2003-66-5-3-5>.
3. Ходоров Б.И., Вальдман Е.А., Соболевский А.И., Елшанская М.В. Взаимодействие потенциального противопаркинсонического средства производного адамантана с ионными каналами глутаматных рецепторов NMDA-подтипа // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64. – № 1. – С. 18–21. [Khodorov BI, Val'dman EA, Sobolevskii AI, Elshanskaia MV. Effect of the potential antiparkinsonian agent adamantane derivative on ion channels of NMDA glutamate receptors. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia farmakologija*. 2001;64(1):18-21. (In Russ.)]
4. Иванова Е.А., Непоклонов А.В., Кокшенев И.И., и др. Изучение антикаталептической активности гимантана при различных путях введения и в комбинации с леводопой // Биомедицина. – 2012. – № 1. – С. 74–81. [Ivanova EA, Nepoklonov AV, Kokshenev IV, et al. Study of the anticataleptic activity of hemantane with different routes of administration and in combination with levodopa. *Bio-medicina*. 2012;(1):74-81. (In Russ.)]
5. Иванова Е.А., Капица И.Г., Непоклонов А.В., и др. Противовоспалительная активность гимантана на моделях периферического воспаления и нейровоспаления, индуцированного липополисахаридом // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. – № 10. – С. 12–15. [Ivanova EA, Kapitsa IG, Nepoklonov AV, et al. Anti-inflammatory activity of hemantane in models of peripheral inflammation and lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014;47(10):517-520. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s11094-014-0994-x>.
6. Иванова Е.А., Капица И.Г., Золотов Н.Н., и др. Влияние гимантана на уровень продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге при экспериментальном паркинсоническом синдроме // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 3. – С. 9–12. [Ivanova EA, Kapitsa IG, Zolotov NN, et al. Effects of hemantane on the level of lipid peroxidation in brain in experimental parkinsonian syndrome. *Farmakokinetika and Farmakodinamika*. 2016;(3):9-12. (In Russ.)]
7. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом // Атмосфера. Нервные болезни. – 2006. – № 3. – С. 14–19. [Illarioshkin SN. Parkinsonism with early debut. *Atmosphere. Nervnye bolezni*. 2006;(3):14-19. (In Russ.)]
8. Капица И.Г., Иванова Е.А., Непоклонов А.В., и др. О влиянии гимантана и амантадина на развитие леводопа-индуцированных дискинезий на модели паркинсонического синдрома у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – № 7. – С. 9–12. [Kapitsa IG, Ivanova EA, Nepoklonov AV, et al. Comparative study of amantadine and hemantane effects on development of levodopa-induced dyskinesia in rat model of parkinsonian syndrome. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia farmakologija*. 2011;74(7):9-12. (In Russ.)]
9. Катунина Е.А., Петрухова А.В., Авакян Г.Н., и др. Возможности применения гимантана при лечении болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108. – № 6. – С. 24–27. [Katunina EA, Petrukhova AV, Avakian GN, et al. The possibilities of using himantane in the treatment of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(6):24-27. (In Russ.)]
10. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – № 15. – С. 42–51. [Levin OS, Fedorova NV, Smolentseva IG. Dopamine receptor agonists in treatment of Parkinson's disease. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;8(15):42-51. (In Russ.)]
11. Логвинов И.О., Антипова Т.А., Непоклонов А.В., Вальдман Е.А. Сравнение защитного эффекта гимантана и амантадина при действии нейротоксина 6-гидроксиадофамина в культуре клеток нейробластомы человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79. – № 1. – С. 12–14. [Logvinov IO, Antipova TA, Nepoklonov AV, Valdman EA. Comparison

- of cytoprotective effects of hemantane and amantadine under conditions of 6-hydroxydopamine neurotoxin action on cultured human neuroblastoma cells. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologiya*. 2016;79(1):12-14. (In Russ.)]
12. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в терапии болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 6. – С. 83–90. [Pillipovich AA, Golubev VL. The agonist of dopamine receptors piribedil in treatment of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):83-90. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176183-90>.
 13. Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона: современные возможности долговременной терапии // Медицинский совет. – 2018. – № 9. – С. 34–38. [Poleshchuk VV, Illarioshkin SN. Amantadine in Parkinson's disease: modern possibilities of long-term therapy. *Medicinskii sovet*. 2018;(9):34-38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-34-38>.
 14. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, et al. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord*. 2007;22(10):1379-1389; quiz 1523. <https://doi.org/10.1002/mds.21475>.
 15. Fernagut PO, Diguët E, Labattu B, Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J Neurosci Methods*. 2002;113(2):123-130. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(01\)00485-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(01)00485-X).
 16. Millan MJ. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D₂/D₃-receptor agonist and α₂-adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 2010;128(2):229-273. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.002>.

♦ Информация об авторах

Елена Артуровна Вальдман — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела подготовки научно-педагогических кадров. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: evaldman@mail.ru.

Инга Геннадиевна Капица — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: ingakap73@mail.ru.

Анна Павловна Калинина — лаборант-исследователь лаборатории психофармакологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: viburnum.fbm@gmail.com.

Елена Анатольевна Иванова — канд. фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: iwanowaea@yandex.ru.

Татьяна Александровна Воронина — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: voroninata38@gmail.com.

♦ Information about the authors

Elena A. Valdman — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Department of Education of Scientific Staff. V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: evaldman@mail.ru.

Inga G. Kapitsa — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology. V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: ingakap73@mail.ru.

Anna P. Kalinina — Post-graduate student, Laboratory of Psychopharmacology. V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: viburnum.fbm@gmail.com.

Elena A. Ivanova — PhD (Pharmacy), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology. V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: iwanowaea@yandex.ru.

Tatiana A. Voronina — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Laboratory of Psychopharmacology. V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: voroninata38@gmail.com.