

Влияние пирацетама и фенотропила на метаболизм дофамина и серотонина в мозге субпопуляций мышей CD-1, различающихся по устойчивости внимания

Сухорукова Н. А., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Ковалёв Г. И.

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

Аннотация. Изучено влияние субхронического введения ноотропного средства фенотропила (100 мг/кг/сутки) на поведение аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт». Предварительно популяция мышей разделена на субпопуляции по величине индекса внимания особей к незнакомым объектам в отсеках лабиринта – высоковнимательных (ED-high) и низковнимательных (ED-low). Установлено, что фенотропил повышал индекс внимания у ED-low, однако ухудшал его в субпопуляции ED-high, а также изменял показатели тревожности и двигательной активности, что отличало его от более селективного эффекта пирацетама (200 мг/кг/сутки). Большая избирательность пирацетама отражалась и в отношении метаболизма дофамина в ткани префронтальной коры мозга: препарат нормализовал метаболический оборот как внутриклеточного (ДОФАК/ДА), так и внеклеточного (ГВК/ДА) дофамина, тогда как фенотропил корректировал лишь первый. Таким образом, положительное влияние пирацетама на индекс внимания у мышей ED-low соответствует нормализации обоих показателей метаболизма дофамина в префронтальной коре, а фенотропил проявлял неизбирательность как в отношении поведенческих, так и нейрохимических параметров. Оба препарата практически не затрагивали метаболизм серотонина как в коре, так и в стриатумах мышей обеих субпопуляций.

Ключевые слова: пирацетам; фенотропил; дефицит внимания; дофамин; серотонин; метаболиты; префронтальная кора; стриатум; мыши CD-1; ВЭЖХ/ЭД

Для цитирования:

Сухорукова Н.А., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Ковалёв Г.И. Влияние пирацетама и фенотропила на метаболизм дофамина и серотонина в мозге субпопуляций мышей CD-1, различающихся по устойчивости внимания. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(4):40–46. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-40-46>

Поступила: 01 декабря 2021 г. **Принята:** 15 декабря 2021 г. **Опубликована:** 30 декабря 2021 г.

The influence of Piracetam and Phenotropil on brain dopamine and serotonin metabolism in CD-1 mice sub-populations, diverging in attention sustainability

Sukhorukova NA, Kudrin VS, Narkevich VB, Kovalev GI
FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The effect of subchronic administration of the nootropics Phenotropil (100 mg/kg/day) on the behavior of CD-1 outbred mice in the "closed enriched cross maze" test (CECM) was studied. Predominantly, the mouse population was divided into subpopulations according to their values of individual attention index for novel objects in the maze compartments – highly attentive (ED-high) and low attentive (ED-low). It was found that Phenotropil increased the attention index in ED-low, but disimproved it in the ED-high subpopulation, and also changed parameteres of anxiety and locomotor activity; this distinguished it from the more selective effect of Piracetam (200 mg/kg/day). The higher selectivity of Piracetam was also shown in relation to dopamine metabolism processes in the prefrontal cortex: the drug normalized the metabolic turnover of intracellular (DOPAC/DA) as well as extracellular (HVA/DA) dopamine, while Phenotropil influenced on the former only. Thus, positive effect of Piracetam on the attention level in ED-low mice corresponds to the normalization of both indicators of dopamine metabolism in the prefrontal cortex, while Phenotropil showed non-selectivity onto both behavioral and neurochemical parameters. Piracetam and Phenotropil failed to affect the cortical and striatal serotonin metabolism in both subpopulations.

Keywords: piracetam; phenotropil; attention deficit; dopamine; serotonin; metabolites; prefrontal cortex; striatum; CD-1 mice; HPLC/ED

For citations:

Sukhorukova NA, Kudrin VS, Narkevich VB, Kovalev GI. The influence of Piracetam and Phenotropil on brain dopamine and serotonin metabolism in CD-1 mice subpopulations, diverging in attention sustainability. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(4):40–46. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-40-46>

Received: December 01, 2021. **Accepted:** December 15, 2021. **Published:** December 30, 2021

Введение / Introduction

Внимание является необходимым компонентом для процессов обучения у животных и человека, выработки практических навыков и выполнения заданий различной сложности. Поддержание внимания как когнитивной функции осуществляется на основе согласованной работы различных отделов ЦНС, среди которых ведущая роль принадлежит префронтальным областям лобной коры головного мозга [1]. Лобные доли коры головного мозга отвечают не только за обработку информации, поступающей из окружающей среды, но и за планирование, инициирование и контроль деятельности, обозначаемые в нейрофизиологии

как управляющие функции (executive functions). Нейрохимические механизмы, относящиеся к вниманию, преимущественно связаны с норадренергической и дофаминергической нейромедиаторными системами [2]. Согласно существующей на сегодняшний день дофаминовой гипотезе, нарушения синтеза, метаболизма и транспорта данных катехоламинов опосредуют клиническую картину различных форм дефицита внимания как самостоятельной патологии, так и в качестве коморбидного компонента при иных заболеваниях ЦНС [3]. Полученный практический опыт применения в терапии синдрома дефицита внимания (СДВ) групп фармакологических препаратов, по механизму своего действия оказывающих значимое влияние на

катехоламиновые нейромедиаторные системы (психостимуляторы, антидепрессанты и др.), указывает на их отрицательные эффекты при длительном приёме [4]. В связи с этим существует необходимость дальнейшего изучения нейрохимических механизмов патологии внимания при её экспериментальном моделировании и поиска лекарственных средств, обладающих менее выраженным побочным действием, избирательностью и специфичностью.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния субхронического введения ноотропных средств пирацетама (200 мг/кг/сутки) и фенотропила (100 мг/кг/сутки) на показатели метаболизма катехоли и индоламинергических систем в префронтальной коре и стриатуме мозга мышей CD-1, связанных с поддержанием функции внимания.

Материалы и методы исследования/ Materials and methods

Эксперимент проводили на самцах аутбредных мышей CD-1, полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ, массой 23–30 г ($n = 87$), которых содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в стандартных условиях при свободном доступе к воде и корму. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3-96 и 51000.4-96), Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Эксперименты проводили с 10 до 16 ч. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Экспериментальная установка была поставлена ООО «НПК Открытая Наука» (Россия).

Поведенческие методы исследования (Тест «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт», Enrichment Discrimination test)

Грызунов подвергали поведенческому тестированию в закрытом обогащённом крестообразном лабиринте (ЗОКЛ) с помощью программы Enrisset. Тест заканчивался, когда животное совершало 12 визитов в отсеки [5]. Критерием разделения животных на субпопуляции служили значения индекса распознавания новых объектов, определяющегося по формуле:

$$ED\text{-ratio} = 100 \times Tenriched / Tempty,$$

где: Tenriched является временем, проведённым животным в рукавах установки с объектами, а Tempty — временем в пустых рукавах, соответственно.

При отсутствии предпочтения рукавов с новыми объектами индекс распознавания составлял около 100 и менее. В популяции мышей CD-1 присутствовало 2 типа особей, которые проявляли (индекс внимания > 120, 60–70 % мышей) или не проявляли (индекс

внимания < 100, 30–40 % мышей) внимание к объектам, имеющимся в лабиринте.

Во время 1-го теста производили отбор особей с поведенческими фенотипами ED-high (ED-ratio > 120) и ED-low (ED-ratio < 100). После отбора грызунов обеих субпопуляций разделяли на контрольную и опытную подгруппы. Изучаемые вещества, растворённые в физрастворе в выбранных дозах, вводили внутривентриально один раз в сутки в течение недели, контрольной группе вводили физраствор в эквивалентных объёмах. Выбор доз и продолжительности введения основывался на данных, полученных ранее в лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» [6–8].

Во время 2-го теста, выполнявшегося в той же обстановке через 1 час после заключительной инъекции, оценивали влияние изучаемого вещества на внимание к обстановке у мышей с известным типом исследовательской реакции на объекты, имеющиеся в лабиринте. Далее грызунов декапитировали, мозг извлекали на лёду и выделяли его структуры по схеме [9].

Высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД)

Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, США) [10]. Выделенные структуры головного мозга мышей размельчали в гомогенизаторе «стекло–тефлон» (0,2 мм) при скорости вращения пестика 3000 об/мин. Гомогенизацию осуществляли в 0,1 н HClO₄ с добавлением в качестве внутреннего стандарта 3,4-диоксибензиламина (ДОБА) в количестве 0,5 нмоль/мл. Пробы центрифугировали при 9000 g и температуре 4 °C в течение 10 минут. Надосадочную жидкость в количестве 40 мкл фильтрата методом прямой инъекции наносили на аналитическую колонку Phenomenex C18. Моноамины и их метаболиты разделяли на хроматографе, снабжённом инжектором «Rheodyne 7125» и электрохимическим детектором (LC-304T). В качестве подвижной фазы использовали 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 0,3 мМ ионопарного агента октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8 % ацетонитрила (pH = 3,6). Определение ДА, ДОФУК (3,4-диоксифенилуксусная кислота), 3-МТ (3-метокситирамин), ГВК (гомованилиновая кислота), НА, 5-НТ и 5-ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота) осуществляли на стеклоуглеродном электроде при потенциале +0,85 В против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,7 мл/мин. Регистрация образцов осуществлялась с помощью использования специального программного комплекса Мультихром 1,5 (Амперсенд). Для калибровки хроматографа в качестве стандарта для определения количества веществ в структурах мозга мышей использовали смеси рабочих растворов в концентрации 0,5 нмоль/мл. Величины

концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали, исходя из отношений площадей пиков в стандартном и экспериментальных образцах.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Полученные результаты представлены в виде средних значений с учётом стандартной ошибки среднего ($\text{mean} \pm \text{S.E.M}$). Различия между субпопуляциями мышей по изучаемым показателям в контрольных и опытных группах оценивали по критерию Манна–Уитни.

Результаты / Results

Результаты тестирования ноотропного средства из группы рацетамов – фенотропила (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» представлены в табл. 1. Сопоставление их с аналогичными данными об эффектах пирацетама, представленными в нашей недавней публикации [11], свидетельствует о различиях в поведенческих эффектах двух этих ноотропов. Во-первых, 6-кратное введение фенотропила не вызывает изменений в показателях эффективности исследовательского поведения (ЭИП) – длине первого полного обхода боковых отсеков F_PtrN и количестве полных обходов PatrN в обеих субпопуляциях. Аналогичные данные по влиянию пирацетама указывают, что пирацетам уменьшал количество полных обходов в субпопуляции т. н. «низковнимательных

особей» (ED-low) с 1,5 до 0,9, что свидетельствует о некотором ухудшении эффективности. Во-вторых, пирацетам не изменял показатели тревожности F_ChTm и F_GITm, тогда как фенотропил существенно уменьшал латентное время первого захода F_ChTm в обеих субпопуляциях. В-третьих, пирацетам не влиял на двигательную активность мышей, тогда как фенотропил ускорял её, но не избирательно в отношении низко- и высоковнимательных особей. Однако оба рацетама восстанавливали индекс внимания Obj_tR, исходно более низкий в субпопуляции ED-low, хотя фенотропил демонстрировал меньшую избирательность, воздействуя также и на субпопуляцию ED-high.

Эти особенности поведения в тесте сопровождались следующими показателями метаболического оборота катехоламинов и серотонина в префронтальной коре мозга (табл. 2): исходно субпопуляция ED-low характеризовалась большими величинами отношений ДОФУК/ДА и ГВК/ДА, тогда как по показателю оборота серотонина (5-ГИУК/5-НТ) разницы не было. После 6-кратного введения пирацетама наблюдалась нормализация оборота как ДОФУК/ДА, так и ГВК/ДА, тогда как фенотропил действовал неизбирательно, изменяя все три отношения в обеих субпопуляциях – оптимизировал значение ДОФУК/ДА, но увеличивал величины ГВК/ДА и 5-ГИУК/5-НТ.

Следовательно, избирательному восстановлению индекса внимания пирацетамом соответствует селективная нормализация оборотов вне- и внутриклеточного дофамина в префронтальной коре, тогда как действию фенотропила отвечают лишь изменения оборота ДОФУК, но не ГВК.

Таблица 1

Влияние субхронического введения фенотропила (100 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций мышей аутбредной линии CD-1 в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» ($\text{m} \pm \text{S.E.M}$)

Table 1

The effect of subchronic administration of phenotropil (100 mg/kg/day, i.p.) on the behavior of subpopulations of outbred CD-1 mice in «closed enriched cross maze test» ($\text{m} \pm \text{S.E.M}$)

Экспериментальная группа/ Показатель [^]	Контроль ED-high (n = 25)	Фенотропил ED-high (n = 25)	Контроль ED-low (n = 18)	Фенотропил ED-low (n = 19)
F_PtrN	6,8±0,5	6,1±0,6	6,3±0,4	7,8±0,7
PatrN	1,3±0,1	1,6±0,1	1,5 ±0,1	1,2±0,2
F_ChTm	9,1±0,4	6,1±0,3^{&}	8,9±0,5	5,8±0,2[#]
F_GITm	4,9±1	5,9±0,6	3,9±0,4	9±1,2[#]
T_ChTm	56,4±4,6	34,3±2,3[#]	62,1±4,7	37,9±2,8^{&}
T_GITm	54,7±3,7	33,6±2,3^{&}	53,9±4,8	49,5±6,2
Obj_tR	373,1±18,6	108,9±12,2 [#]	51,5±3,8[*]	295,3±24,9[#]

Примечания: * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,005$; # – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,005$; & – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; ^ – пояснения в разделе Результаты и обсуждения.

Notes: * – statistically significant difference between subpopulations, Mann–Whitney U-test, $p < 0.005$; # – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann–Whitney U-test, $p < 0.005$; & – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann–Whitney U-test, $p < 0.005$; ^ – explanations are given in the Results and discussion.

Таблица 2

Влияние субхронического введения пирацетама и фенотропила на показатели оборота моноаминов в префронтальной коре мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Table 2

The effect of subchronic administration of piracetam and phenotropil on monoamine turnover parameters in the prefrontal cortex of subpopulations of outbred CD-1 mice (nmol/g of tissue, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
Пирацетам 200 мг/кг, внутривнутрибрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,13±0,04	0,17±0,05	0,35±0,07*	0,10±0,01[#]
ГВК/ДА	0,79±0,2	1,00±0,20	2,69±0,60*	0,79±0,20[#]
5-ГИУК/5-НТ	0,17±0,01	0,38±0,20	0,20±0,02	0,30±0,02[#]
Фенотропил 100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,14±0,03	0,04±0,003[#]	0,27±0,05*	0,10±0,01[#]
ГВК/ДА	0,16±0,03	0,27±0,02[#]	0,41±0,10*	0,96±0,10[#]
5-ГИУК/5-НТ	0,22±0,02	0,30±0,02[#]	0,20±0,01	0,32±0,02[#]

Примечания: * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$, [#] – статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$.
Notes: * – statistically significant difference between subpopulations, Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$; [#] – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние субхронического введения пирацетама и фенотропила на показатели оборота моноаминов в стриатумах мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Table 3

The effect of subchronic administration of piracetam and phenotropil on monoamine turnover parameters in the striatum of subpopulations of outbred CD-1 mice (nmol/g of tissue, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
Пирацетам 200 мг/кг, внутривнутрибрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,019±0,001	0,017±0,001	0,023±0,001	0,06±0,01
ГВК/ДА	0,096±0,001	0,094±0,001	0,091±0,0	0,20±0,03[#]
5-ГИУК/5-НТ	0,70±0,10	0,90±0,30	0,69±0,08	0,66±0,06
Фенотропил 100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,026±0,001	0,01±0,001[#]	0,025±0,001	0,036±0,010
ГВК/ДА	0,084±0,008	0,090±0,004	0,086±0,004	0,105±0,008
5-ГИУК/5-НТ	0,33±0,07	0,38±0,07	0,25±0,02	0,34±0,04

Примечание: * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; [#] – статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$.
Notes: * – statistically significant difference between subpopulations, Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$; [#] – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$.

Обсуждение / Discussion

Считается общепринятым, что патология внимания представляет собой заболевание, обусловленное генетическими, физиологическими и нейрохимическими изменениями в центральной нервной системе [12]. Его патофизиология, всё ещё недостаточно изученная, включает изменения дофаминергической активности, преимущественно в мезокортиколимбической системе [13], сопровождающиеся ослаблением фронто-базальных функций мозга [14].

В настоящее время психостимуляторы, избирательные ингибиторы транспортёров катехоламинов (например, метилфенидат), являются наиболее эффективными средствами при синдроме дефицита внимания, однако риск развития зависимости сильно ограничивает их широкое применение [15]. Другими потенциальными средствами считаются селективные ингибиторы захвата норадреналина и серотонина, обладающие антидепрессантоподобным эффектом (например, атомоксетин) [16]. Однако длительное использование данных групп препаратов, выражен-

но изменяющих процессы метаболизма, секреции и транспорта нейромедиаторов в синаптических окончаниях, сопряжено с множественными отрицательными эффектами. В этом плане ноотропные средства обладают большей шириной терапевтического диапазона, меньшей выраженностью побочных эффектов и накопительным действием на протяжении продолжительной фармакотерапии, необходимой для пациентов с СДВ-Г [4].

Нами с использованием неинвазивного теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» [17] на аутобредных мышцах CD-1 была продемонстрирована эффективность в коррекции дефицита внимания таких ноотропов, как фенибут [18], пантогам [19], семакс [20], пираретам [11]. В продолжение этой серии в настоящей работе было проведено изучение эффектов фенильного производного пираретама – фенотропила на поведение в тесте ЗОКЛ и метаболизм дофамина и серотонина в префронтальной коре и стриатуме (табл. 3) мышей – структурах мозга, предполагаемых мишенях расстройств внимания [21, 22].

Показано, что фенотропил в значительной степени восстанавливает индекс внимания в субпопуляции мышей со сниженным вниманием к новым объектам. Однако эффект этот не является избирательным, так как ухудшает этот показатель в группе с исходно высоким уровнем внимания. Кроме того, фенотропил так же неизбирательно по отношению к обеим субпопуляциям воздействует на уровни тревожности и двигательную активность. В целом, по сравнению с фенотропилом пираретам как средство коррекции внимания выглядит предпочтительнее [11].

Аналогичное преимущество сохраняется за пираретамом по отношению к показателям метаболизма дофамина в префронтальной коре: препарат нормализует индекс внимания именно у субпопуляции ED-low, которой присущи исходно высокие величины отношений ДОФУК/ДА и ГВК/ДА, отражающих интенсивность, соответственно, внутри- и внеклеточного метаболизма дофамина. Фенотропил же при этом корригировал лишь внутриклеточный метаболизм, но не специфично по отношению к субпопуляциям.

Недавно мы показали, что мозг мышей субпопуляции ED-low характеризуется повышенной плотностью

дофаминовых D_2 -рецепторов в префронтальной коре, количество которых не изменяется под влиянием пираретама, повышающим индекс внимания [11]. Предполагая, что патофизиология дефицита внимания заключается в снижении дофаминергической активности в ПФК [21], можно допустить, что увеличение D_2 -рецепторов и ускорение внутриклеточного (ДОФУК/ДА) и внеклеточного (ГВК/ДА) метаболизма у дефицитарных особей носит компенсаторный характер на снижение синаптической активности дофамина, а их уменьшение отражает положительный фармакотерапевтический эффект пираретама и, в некоторой степени, фенотропила.

Можно также предположить, что мягкий стимулирующий эффект этих ноотропов обеспечивается холинергическим механизмом, поскольку (а) в префронтальной коре мозга присутствует холинергическая иннервация [23], осуществляющая дофамин-активирующий эффект с помощью $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторов [24]; (б) сам никотин относится к психостимуляторам, эффекты которых оказывают терапевтический эффект при дефиците внимания, хотя и обладают аддитивным потенциалом [25]; (в) механизмы регуляции ДА-ергической синаптической активности (-)-никотином в диапазоне концентраций 0,1 мкМ – 10 мкМ различаются в префронтальной коре и стриатуме [26]; (г) пираретам и фенотропил показали себя лигандами $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторов с $IC_{50} = 8$ мкМ и $IC_{50} = 6$ мкМ, соответственно [27].

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 0521-2019-0009 «Анализ рецепторных механизмов и поиск средств фармакологической протекции ЦНС при нарушениях мозгового кровообращения и когнитивных расстройствах».

Financing. The work was carried out within the framework of State task No. 0521-2019-0009 "Analysis of receptor mechanisms and search for pharmacological protection of the central nervous system in disturbances of cerebral circulation and cognitive disorders".

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сухорукова Наталия Альбертовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: natalipharm@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-4833>

SPIN-код: 2656-4174

м. н. с. лаборатории радиоизотопных методов исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Sukhorukova Nataliya A.

Corresponding author

e-mail: natalipharm@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-4833>

SPIN code: 2656-4174

Junior researcher, Laboratory of radioisotope research metho FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Кудрин Владимир Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0321-5125>
 SPIN-код: 3986-3262

к. м. н., заведующий лабораторией
 нейрхимической фармакологии ФГБНУ
 «Научно-исследовательский институт
 фармакологии имени В.В. Закусова», Москва,
 Россия

Наркевич Виктор Борисович

к. м. н., с. н. с., лаборатория нейрхимической
 фармакологии, ФГБНУ «Научно-
 исследовательский институт фармакологии
 имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Ковалёв Георгий Иванович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8597-7018>
 SPIN-код: 8461-8814

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией
 радиоизотопных методов исследований,
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
 фармакологии имени В.В. Закусова», Москва,
 Россия

Kudrin Vladimir S.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0321-5125>
 SPIN code: 3986-3262

PhD Med. Sci., Head of the Laboratory of Neuro-
 chemical Pharmacology, FSBI «Zakusov Institute
 of Pharmacology», Moscow, Russia

Narkevich Victor B.

PhD Med. Sci., Senior Research Scientist, Labora-
 tory of Neurochemical Pharmacology, FSBI «Zaku-
 sov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Kovalev Georgy I.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8597-7018>
 SPIN code: 8461-8814

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Laboratory
 of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov
 Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(1):51–87. DOI: 10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x.
2. Rogeness GA, Javors MA, Pliszka SR. Neurochemistry and child and adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(5):765–781. DOI: 10.1097/00004583-199209000-00001.
3. Ньюкиктен Ч. Детская поведенческая неврология. — М.; Тервинф: 2020. — 288 с. — Т. 1-2. [Nyokiktien Ch. Detskaya povedencheskaya nevrologiya. Moscow; Terevinf: 2020. (In Russ).].
4. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте // Учебное пособие для вузов — М.; Издательство Юрайт: 2019. — 274 с. [Zavadenko NN. Giperaktivnost' i deficit vnimaniya v detskom vozraste. Uchebnoe posobie dlya vuzov. Moscow; Terevinf: Izdatel'stvo YUrajt; 2019. (In Russ).].
5. Salimov RM, Kovalev GI. Effect of atomoxetine on behavior of outbred mice in the enrichment discrimination test. *Journal of behavioral and brain science*. 2013;3(02):210–216. DOI: 10.4236/jbbs.2013.32022.
6. Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Салимов Р.М. Влияние пирacetамa и ацефена на NMDA и никотиновые рецепторы мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(1):12–17. [Kovalev GI, Firstova YuYu, Salimov RM. Effects of piracetam and meclonofenoxate on the brain NMDA and nicotinic receptors in mice with different exploratory efficacy in the cross maze test. *Ekspierimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologiya*. 2008;71(1):12–17. (In Russ).]. DOI:10.30906/0869-2092-2008-71-1-12-17.
7. Ковалёв Г.И., Ахипкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдачи. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. [Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firstova YuYu. Fenotropil kak receptornyj modulyator sinapticheskoy nejropredachi. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;(4):22–26. (In Russ).].
8. Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И. Влияние ноотропных средств на поведение мышей BALB/c и C57BL/6 в крестообразном лабиринте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(7):3–7. [Vasil'eva EV, Salimov RM, Kovalev GI. Effects of nootropic

drugs on behavior of BALB/C and C57BL/6 mice in the exploratory cross-maze test. *Ekspierimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologiya*. 2012;75(7):3–7. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-7-3-7.

9. Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain. I. The disposition of [3H]norepinephrine, [3H]dopamine and [3H]dopa in various regions of the brain. *J Neurochem*. 1966;13(8):655–669. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb09873.x

10. Кудрин В.С., Мирошниченко И.И., Раевский К.С. Различия в механизмах ауторецепторной регуляции биосинтеза и высвобождения дофамина в подкорковых структурах мозга крыс. *Нейрохимия*. 1988;7(1):3–10. [Kudrin VS, Miroshnichenko II, Raevsky KS. Razlichiya v mekhanizmah autoreceptornoj regulyacii biosinteza i vysvobozhdeniya dofamina v podkorkovyh strukturah mozga kryss. *Nejrohimiya*. 1988;7(1):3–10. (In Russ).].

11. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Влияние пирacetамa на рецепторные системы мозга мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(8):10–14. [Kovalev GI, Sukhorukova NA, Kondrakhin EA, Vasil'eva EV, Salimov RM. Influence of piracetam on the brain receptors in CD-1 mice with different attention stability phenotypes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(8):10–14 (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-10-14.

12. Faraone SV, Perlis RH, Doyle A et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313–1323. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.

13. Biederman J, Faraone, SV. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 2002;6 Suppl 1:S7–16. DOI: 10.1177/070674370200601S03.

14. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):185–198. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.277.

15. Greenhill LL. Clinical effects of stimulant medication in ADHD. In: Solanto, MV, Arnsten, A.F.T., Castellanos, F.X. (Eds.), *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. Oxford University Press, New York, 2001. pp. 31–71.

16. Berridge CW, Devilbiss DM. Psychostimulants as cognitive enhancers: the prefrontal cortex, catecholamines, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e101–111. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.023.
17. Ковалев Г.И., Салимов Р.М., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В. Нейрорецепторный профиль и поведение субпопуляций мышей CD-1, различающихся устойчивостью внимания. *Нейрохимия*. 2020;37(1):15–23. [Kovalev GI, Salimov RM, Sukhorukova NA, Kondrakhin EA, Vasil'eva EV. Neuroreceptor profile and behavior of CD-1 mice subpopulations with different attention stability. *Neurochemical Journal*. 2020;37(1):15–23. (In Russ).]. DOI: 10.1134/S1819712420010146.
18. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М. Анализ поведенческих и нейрорецепторных эффектов атомоксетина и фенибута у мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(4):3–11. [Kovalev GI, Sukhorukova NA, Vasil'eva EV, Kondrakhin EA, Salimov RM. Analysis of behavioral and neuroreceptor effects of atomoxetine and phenibut in CD-1 mice subpopulations diverging in sustained attention. *Ekspierimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologiia*. 2021;84(4):3–11. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-4-3-11.
19. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М. Влияние пантогама и атомоксетина на устойчивость внимания и распределение дофаминовых D₂ и ГАМК_B-рецепторов у мышей с моделью дефицита внимания. *Биомедицинская химия*. 2021;67(5):402–410. [Kovalev GI, Sukhorukova NA, Vasil'eva EV, Kondrakhin EA, Salimov RM. Influence of pantogam and atomoxetine on attention stability and distribution of dopamine D₂ and GABA_B receptors in the attention deficit mouse model. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2021;67(5):402–410. (In Russ).]. DOI: 10.18097/PBMC20216705402.
20. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D₂-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(6):3–10. [Kovalev GI, Sukhorukova NA, Kondrakhin EA, Vasil'eva EV, Salimov RM. Subchronic administration of semax increases attention stability in CD-1 mice via modulation D₂-dopamine receptors in the prefrontal cortex. *Ekspierimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologiia*. 2021;84(6):3–10. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10.
21. Brennan RA, Arnsten AFT. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactive disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:236–245. DOI: 10.1196/annals.1417.007.
22. Lee Y-A, Goto Y. Prefrontal cortical dopamine from an evolutionary perspective. *Neurosci Bull*. 2015;31(2):164–174. DOI: 10.1007/s12264-014-1499-z.
23. Vizi ES, Lendvai B. Modulatory role of presynaptic nicotinic receptors in synaptic and non-synaptic chemical communication in the central nervous system. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;30(3):219–235. DOI: 10.1016/S0165-0173(99)00016-8.
24. Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Yoshioka M. Impulsive behavior and nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(4):413–422. DOI: 10.1254/jphs.11r06cr.
25. Hall FS, Der-Avakian A, Gould TJ. et al. Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;58:168–185. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.004.
26. Puttfarcken PS, Jacobs I, Faltynek CR. Characterization of nicotinic acetylcholine receptor-mediated [3H]-dopamine release from rat cortex and striatum. *Neuropharmacology*. 2000;39(13):2673–2680. DOI: 10.1016/S0028-3908(00)00131-3.
27. Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю. Ноотропные препараты: разные мишени – общий эффект. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(6):72–73. [Kovalev GI, Firsova YuYu. Nootropic preparaty: raznye misheni – obshchij effekt. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2010;19(6):72–73. (In Russ).].