

# Влияние фенибута и атомоксетина на биосинтез и метаболизм дофамина и серотонина в мозге мышей C57BL/6

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

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

**Аннотация.** Методом ВЭЖХ/ЭД изучено влияние внутривентрикулярного введения ноотропного средства фенибута (70 мг/кг) и атомоксетина гидрохлорида (3 мг/кг) на нейрохимические показатели дофамин- и серотонинергических систем в структурах мозга мышей C57BL/6. Установлено, что в условиях *in vivo* блокады декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (ДААК) оба препарата в выбранных дозах не оказывали прямого действия на процессы биосинтеза как дофамина, так и серотонина в префронтальной коре и стриатуме грызунов. Обнаруженные эффекты фенибута и атомоксетина гидрохлорида в сравнении с использованными лигандами D<sub>2</sub>-рецепторов квинпиролом (0,1 мг/кг) и сульпиридом (25 мг/кг) позволяют предположить отсутствие прямого участия в них дофаминовых ауторецепторов, регулирующих функциональную активность дофаминергических синапсов.

**Ключевые слова:** фенибут; атомоксетин; биосинтез дофамина и серотонина; префронтальная кора; стриатум; мыши C57BL/6; ВЭЖХ/ЭД

## Для цитирования:

Сухорукова Н. А., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Ковалёв Г. И. Влияние фенибута и атомоксетина на биосинтез и метаболизм дофамина и серотонина в мозге мышей C57BL/6. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(3):20–25. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-20-25>

**Поступила:** 26 ноября 2021 г. **Принята:** 02 декабря 2021 г. **Опубликована:** 15 декабря 2021 г.

## Effect of phenibut and atomoxetine on the biosynthesis and metabolism of dopamine and serotonin in the brain of C57BL/6 mice

Sukhorukova NA, Kudrin VS, Narkevich VB, Kovalev GI

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

**Abstract.** The effect of intraperitoneal administration of the nootropic drug phenibut (70 mg/kg) and atomoxetine hydrochloride (3 mg/kg) on the neurochemical parameters of dopaminergic and serotonergic systems in the brain structures of C57BL/6 mice was studied by HPLC/ED. It was found that under *in vivo* blockade of L-aromatic amino acid decarboxylase (DAAA), both drugs in the selected doses did not affect directly on biosynthesis processes of both dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of rodents. The observed effects of phenibut and atomoxetine hydrochloride, in comparison with the used D<sub>2</sub> receptor ligands quinpirole (0.1 mg/kg) and sulpiride (25 mg/kg), suggest the absence of direct participation of dopamine autoreceptors regulating the functional activity of dopaminergic synapses.

**Keywords:** phenibut; atomoxetine; dopamine and serotonin biosynthesis; prefrontal cortex; striatum; C57BL/6 mice; HPLC/ED

## For citations:

Sukhorukova NA, Kudrin VS, Narkevich VB, Kovalev GI. Effect of phenibut and atomoxetine on the biosynthesis and metabolism of dopamine and serotonin in the brain of C57BL/6 mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(3):20–25. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-20-25>

**Received:** November 26, 2021. **Accepted:** December 02, 2021. **Published:** December 15, 2021.

## Введение / Introduction

Фенибут — препарат с ноотропным и анксиолитическим действием [1], обладает положительным влиянием на компонент внимания в клинике синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [2] и в эксперименте [3]. В нейрохимических исследованиях было показано, что препарат изменяет параметры катехол- и индол-аминергических систем в лобной коре, гиппокампе и стриатуме мозга интактных крыс [4].

При фенотипическом моделировании дефицита внимания на аутистических мышах CD-1, при котором в радиорецепторном анализе с применением тритий-меченого (-)-сульпирида была выявлена повышенная плотность ( $B_{max}$ ) дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов в мембранах префронтальной коры (ПФК) мозга субпопуляции с низким индексом внимания к новым объектам [5], фенибут и препарат сравнения атомоксетин нормализовали как поведение, так и показатель рецепторного связывания [3]. В качестве регуляторов дофаминовой нейротрансмиссии D<sub>2</sub>-ауторецепторы мо-

дулируют функцию нейронов либо прямо — через активацию калиевой проводимости, либо косвенно — посредством контроля экспрессии тирозингидроксилазы и дофаминовых транспортеров [6, 7].

Исходя из вышеизложенного, представлялась актуальной попытка связать описанные рецепторный и метаболический функциональные звенья для углубления сведений о моноаминергическом компоненте в механизме действия фенибута при дефиците внимания. Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение методом ВЭЖХ/ЭД влияния фенибута и препарата сравнения атомоксетина, а также лигандов D<sub>2</sub>-рецепторов сульпирида и квинпирила на метаболизм дофамин- и серотонинергических систем (биосинтез ДОФА и 5-ГТф, метаболический оборот дофамина (ДА) и серотонина (5-НТ) с образованием их основных метаболитов 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), 3-метокситирамина (3-МТ), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в префронтальной коре и стриатуме мозга мышей).

## Материалы и методы / Materials and Methods

Эксперимент проводили на самцах мышей C57BL/6 массой 25–30 г ( $n = 70$ ). Животных содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в стандартных условиях при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и корму, по 10 особей в клетке. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 33215-2014 и 33216-2014), Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Изучено влияние однократного внутривенного введения фенибута (70 мг/кг), атомоксетина (3 мг/кг), а также лигандов  $D_2$ -рецепторов квинпиrolа (0,1 мг/кг) и сульпирида (25 мг/кг) на содержание моноаминов, их прекурсоров и метаболитов, определяемых методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) [8].

Выбор препаратов и их доз основывали на результатах экспериментов, предварительно проведённых в лаборатории радиоизотопных методов исследований. Животных разделяли на контрольную группу (0,9 % NaCl, в/б) и опытные группы, получавшие инъекции исследуемых 4 препаратов, которые вводили за 40 минут до декапитации в инъекционном объёме, соответствующем массе животного. Всем особям вводили ингибитор декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (ДААК, КФ 4.1.1.28) 3-оксибензилгидразин (NSD-1015) за 30 минут до декапитации (100 мг/кг, в/б). Эвтаназию мышей осуществляли цервикальной дислокацией с последующей декапитацией, головной мозг извлекали на льду и выделяли префронтальную кору и стриатум [9].

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 N HClO<sub>4</sub> 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 20 мкл фильтрата методом прямой инъекции наносили на обращенно-фазную колонку ReproSil-Pur, ODS-3, 4×100 мм, 3 мкм (Dr. Majsch GmbH, ФРГ). В качестве подвижной фазы использовали 0,1 M цитратно-фосфатный буфер, содержащий 0,3 mM ионпарного агента октансульфоната натрия, 0,1 mM ЭДТА и 9 % ацетонитрила (pH = 3,0). Определение моноаминов осуществляли на стеклоуглеродном электроде при потенциале +0,85 В против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,0 мл/мин при давлении 200 атм. Регистрацию образцов проводили с использованием специального про-

граммного 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 [8].

Анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». На графиках представлены средние значения с учётом стандартной ошибки среднего ( $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ).

## Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Оценка биосинтеза ДА и 5-НТ осуществляется по уровню накопления их предшественников L-ДОФА и 5-ГТф в условиях *in vivo* блокады декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (ДААК) с помощью стандартного ингибитора 3-оксибензилгидразина (3-ОБГ или NSD-1015). Необходимость применения 3-ОБГ обусловлена высокой интенсивностью процессов биосинтеза моноаминов, благодаря чему содержание предшественников в интактном мозге крайне низко. Блокада ДААК, прерывающая метаболическое превращение ДОФА и 5-ГТф в ДА и 5-НТ ферментами тирозингидроксилазой (ТГ, КФ 1.14.16.2) и триптофангидроксилазой (ТфГ, КФ 1.14.16.4), приводит к накоплению прекурсоров до концентраций, доступных для количественного определения [10]. В частности, в стриатуме мозга мышей C57BL/6 блокада ДААК приводила к росту концентрации ДОФА до 600 % и 5-ГТф до 160 % относительно уровней у интактных животных, что давало возможность оценивать предполагаемое влияние препаратов на активность биосинтеза ДА и 5-НТ, соответственно [11].

Известно, что  $D_2$ -рецепторы дофамина выполняют роль регуляторов пресинаптической активности DA-ергических терминалей через воздействие на высвобождение и/или синтез нейромедиатора. Так, в условиях физиологической нормы активация ауторецепторов ДА ослабляет эти процессы, а ингибирование ускоряет их [12]. Поэтому в число препаратов для анализа возможного взаимодействия с этими рецепторами были включены агонист  $D_2$ -рецепторов квинпиrol (0,1 мг/кг) и антагонист сульпирид (25 мг/кг) [13, 14].

Результаты влияния фенибута, атомоксетина, квинпиrolа и сульпирида на активность ТГ и ТфГ на фоне блокады ДААК представлены в табл. 1.

Сравнение результатов между группами контроля свидетельствует, что накопление ДОФА под влиянием 3-ОБГ более выражено в стриатуме (2,23 нмоль/г ткани), чем в ПФК (0,15 нмоль/г ткани), тогда как накопление 5-ГТф в обеих структурах сопоставимое (см. табл. 1).

Таблица 1

Влияние фенибута и препаратов сравнения на NSD-1015-индуцированное накопление прекурсоров биосинтеза ДА и СТ в структурах мозга мышей C57BL/6 (нмоль/г ткани,  $m \pm SEM$ )

Table 1

Effect of phenibut and reference drugs on NSD-1015-induced accumulation of DA and CT biosynthesis precursors in C57BL/6 mouse brain structures (nmol/g,  $m \pm SEM$ )

Прекурсоры биосинтеза / Precursors of Biosynthesis	Контроль (физиствор) / Control (saline)	Квинпиrol (0,1 мг/кг) / Quinpirole (0,1 mg/kg)	Сульпирид (25 мг/кг) / Sulpiride (25 mg/kg)	Фенибут (70 мг/кг) / Phenibut (70 mg/kg)	Атомоксетин (3 мг/кг) / Atomoxetine (3 mg/kg)
Префронтальная кора / Prefrontal cortex					
L-ДОФА / L-DOPA	0,15±0,01	0,21±0,02*	0,25±0,01*	0,16±0,02	0,13±0,01
5-ГТф / 5-HTp	0,93±0,12	0,31±0,02*	0,49±0,06*	0,51±0,06*	0,54±0,05*
Стриатум / Striatum					
L-ДОФА / L-DOPA	2,23±0,17	1,94±0,18#	3,11±0,31*	2,30±0,19	2,20±0,15
5-ГТф / 5-HTp	1,13±0,06	1,35±0,24	0,97±0,06	1,98±0,08	0,97±0,11

Примечания: \* – статистически значимое отличие от контроля при  $p < 0,05$  (U-критерий Манна–Уитни); # – тенденция к значимому отличию от контроля ( $0,05 < p < 0,10$ ).  
Notes: \* – statistically significant difference from the control at  $p < 0.05$  (Mann–Whitney test); # – tendency to significant difference from the control ( $0.05 < p < 0.10$ ).

Ни фенибут (агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов [3]), ни атомоксетин (ингибитор систем захвата НА, ДА и, в меньшей степени, 5-НТ [14]) не были эффективны в отношении накопления ДОФА в обеих структурах, что отличало их от действия антагониста D<sub>2</sub>-рецепторов сульпирида, усиливающего аккумуляирование прекурсора биосинтеза ДА на 67 % в ПФК и на 55 % в стриатуме. Агонист D<sub>2</sub>-рецепторов квинпиrol на фоне эффекта ингибитора ДААК также увеличивал накопление ДОФА в ПФК (+40 %,  $p < 0,05$ ),

но в стриатуме противодействовал этому, проявляя тенденцию к уменьшению концентрации ДОФА на 13 % ( $p = 0,077$ ) (см. табл. 1).

Поскольку ни атомоксетин [14], ни фенибут [3] не обладают существенным сродством к D<sub>2</sub>-рецепторам, можно связать отсутствие у них эффекта на биосинтез ДА (табл. 1) с невозможностью прямого взаимодействия с ауторецепторами дофамина, доступными для сульпирида и квинпиrolа.

Таблица 2

Влияние фенибута и препаратов сравнения на показатели оборота моноаминов в мозге мышей C57BL/6 на фоне действия ингибитора ДААК (нмоль/г ткани,  $m \pm SEM$ )

Table 2

Effect of phenibut and reference drugs on indicators of monoamine turnover in the brain of C57BL/6 mice against the background of the action of the AADC inhibitor (nmol/g,  $m \pm SEM$ )

Оборот моноаминов / Monoamine turnover	Контроль (физиствор) / Control (saline)	Квинпиrol (0,1 мг/кг) / Quinpirole (0.1 mg/kg)	Сульпирид (25 мг/кг) / Sulpiride (25 mg/kg)	Фенибут (70 мг/кг) / Phenibut (70 mg/kg)	Атомоксетин (3 мг/кг) / Atomoxetine (3 mg/kg)
Префронтальная кора / Prefrontal cortex					
ДОФУК/ДА/ДОРАС/DA	0,65±0,07	0,80±0,11	0,56±0,07	1,05±0,07*	0,99±0,12*
ГВК/ДА/НВА/DA	0,59±0,05	0,69±0,08	1,11±0,11*	0,60±0,05	1,05±0,12*
5-ГИУК/5-НТ/5-Н1АА/5-НТ	0,17±0,01	0,15±0,01	0,25±0,03	0,18±0,02	0,16±0,01
Стриатум / Striatum					
ДОФУК/ДА/ДОРАС/DA	0,026±0,002	0,021±0,001#	0,033±0,002*	0,029±0,001	0,026±0,001
ГВК/ДА/НВА/DA	0,048±0,002	0,040±0,002#	0,058±0,004#	0,046±0,003	0,051±0,004
5-ГИУК/5-НТ/5-Н1АА/5-НТ	0,666±0,073	0,646±0,150	0,707±0,078	0,760±0,089	0,667±0,052

Примечания: \* – статистически значимое отличие от контроля при  $p < 0,05$  (U-критерий Манна–Уитни); # – тенденция к значимому отличию от контроля ( $0,05 < p < 0,10$ ).  
Notes: \* – statistically significant difference from the control at  $p < 0.05$  (Mann–Whitney test); # – tendency to significant difference from the control ( $0.05 < p < 0.10$ ).

Другие различия между эффектами фенибута и атомоксетина, с одной стороны, и анализаторами дофаминовых рецепторов — с другой, представлены по их действию на метаболический оборот дофамина (табл. 2) и на тканевую уровень метаболитов (табл. 3).

Так, во-первых, величина отношения ДОФУК/ДА под воздействием фенибута и атомоксетина возрастала на 62 и 52 % в ПФК, тогда как в стриатуме эти параметры не изменялись. Напротив, квинпирол и сульпирид не влияли на этот показатель в ПФК, но в стриатуме антагонист достоверно увеличивал его на 27 %, а агонист уменьшал на 19 % ( $p = 0,065$ ). Во-вторых, в ткани стриатума фенибут и атомоксетин были индифферентными к показателю ГВК/ДА, тогда как квинпирол и сульпирид проявили тенденцию к его снижению ( $-17\%$  при  $p = 0,09$ ) и к возрастанию ( $+21\%$  при  $p = 0,075$ ), соответственно.

В-третьих, фенибут и атомоксетин приводили к падению концентрации ДА в ПФК на 35 % и на 50 %, соответственно, а сульпирид и квинпирол проявили себя неэффективными (см. табл. 3).

В-четвертых, в стриатуме лиганды ДА-рецептора в отличие от фенибута и атомоксетина уменьшали на

19 % (квинпирол) и увеличивали на 23 % (сульпирид) содержание ДОФУК (см. табл. 3).

При этом однонаправленность эффектов всех 4 исследованных веществ на снижение в ПФК концентраций метаболитов 3-МТ и ГВК указывает на ослабление т. н. лабильного пула вновь синтезированного ДА и стабильного депо ДА, соответственно (см. табл. 3).

В отношении биосинтеза серотонина в стриатуме все 4 препарата оказались неэффективными, но в ПФК подавляли накопление 5-ГТф: квинпирол — на 67 %, сульпирид — на 47 %, атомоксетин — на 42 %, а фенибут — на 45 %, прерывая таким образом, поступление СТ во внутриклеточный пул (см. табл. 1).

Этому соответствуют данные об отсутствии под их влиянием изменений в данной области мозга как скорости метаболического оборота СТ (см. табл. 2), так и концентраций 5-НТ и 5-ГИУК (см. табл. 3), что совпадает с результатами по влиянию фенибута (25 мг/кг, в/б, однократно) на интактных крысах [4]. Одинаковая направленность эффектов на биосинтез серотонина столь разных по механизму действия веществ, указывает на их косвенный путь воздействия, возможно, под влиянием изменения общей нейрональной активности.

Таблица 3

Влияние фенибута и препаратов сравнения на содержание норадреналина, дофамина, серотонина и их основных метаболитов в мозге мышей C57BL/6 на фоне действия ингибитора ДААК (нмоль/г ткани,  $m \pm SEM$ )

Table 3

Effect of phenibut and reference drugs on the level of norepinephrine, dopamine, serotonin and their main metabolites in the brain of C57BL/6 mice against the background of the action of the AADC inhibitor ( $nmol/g$ ,  $m \pm SEM$ )

Моноамины и метаболиты / Monoamines and metabolites	Контроль (физраствор) / Control (saline)	Квинпирол (0,1 мг/кг) / Quinpirole (0.1 mg/kg)	Сульпирид (25 мг/кг) / Sulpiride (25 mg/kg)	Фенибут (70 мг/кг) / Phenibut (70 mg/kg)	Атомоксетин (3 мг/кг) / Atomoxetine (3 mg/kg)
Префронтальная кора / Prefrontal cortex					
НА / NA	3,49+0,19	3,03+0,16	3,13+0,17	3,15+0,16	3,39+0,13
ДА / DA	1,58+0,17	1,26+0,09	1,36+0,13	1,02+0,07*	0,79+0,09*
ДОФУК / DOPAC	1,06+0,09	0,82+0,06*	0,60+0,07*	0,90+0,05	0,79+0,05*
3-МТ / 3-MT	0,18+0,01	0,11+0,02*	0,12+0,01*	0,11+0,01*	0,07+0,01*
ГВК / HVA	0,48+0,06	0,75+0,04*	1,27+0,07*	0,66+0,03*	0,75+0,05*
5-НТ / 5-HT	2,14+0,14	1,79+0,16	2,10+0,10	2,09+0,09	1,95+0,12
5-ГИУК / 5-HIAA	0,28+0,03	0,27+0,01	0,34+0,03	0,25+0,02	0,30+0,04
Стриатум / Striatum					
НА / NA	1,54+0,13	1,14+0,14	0,98+0,14*	0,95+0,12*	1,00+0,05*
ДА / DA	110,56+5,45	112,76+3,74	108,99+7,25	103,45+4,10	113,16+6,87
ДОФУК / DOPAC	2,70+0,20	2,19+0,16*	3,33+0,16#	3,02+0,23	2,86+0,17
3-МТ / 3-MT	3,77+0,33	3,20+0,37	3,98+0,21	3,86+0,22	4,16+0,21
ГВК / HVA	5,38+0,51	4,12+0,41	5,39+0,33	4,95+0,24	5,43+0,26
5-НТ / 5-HT	2,09+0,17	2,39+0,25	2,11+0,17	1,98+0,11	1,85+0,16
5-ГИУК / 5-HIAA	1,39+0,17	1,38+0,20	1,43+0,21	1,41+0,11	1,51+0,10

Примечания: \* – статистически значимое отличие от контроля при  $p < 0,05$  (U-критерий Манна–Уитни); # – тенденция к значимому отличию от контроля ( $0,05 < p < 0,10$ )  
 Notes: \* – statistically significant difference from the control at  $p < 0.05$  (Mann–Whitney test); # – tendency to significant difference from the control ( $0.05 < p < 0.10$ ).

**Заключение / Conclusion**

Таким образом, в проведённой работе показано, что ни фенибут, ни атомоксетин не обладают способностью прямым способом воздействовать на биосинтез дофамина ни в ПФК, ни в стриатуме мышей C57BL/6. Отсутствие у препаратов модулирующего эффекта на фоне ингибирования ДААК в сравнении с действием стандартных лигандов ДА-рецепторов сульпирида и квинпилола, показавших влияние на накопление ДОФА (более специфично проявляющееся в стриатуме, где D<sub>2</sub>-антагонист сульпирид значительно увеличивал, а D<sub>2</sub>-агонист квинпилол, напротив, несколько уменьшал концентрацию ДОФА), указывает на неэффективность фенибута и атомоксетина по отношению к биосинтезу дофамина.

Такая специфичность сульпирида и квинпилола воспроизведена в их влиянии на метаболический оборот ДА в стриатуме, где D<sub>2</sub>-антагонист и D<sub>2</sub>-агонист разнонаправленно изменяли отношения ДОФУК/ДА и ГВК/ДА, а также концентрации ДОФУК, что предполагает их воздействие на метаболизм ДА через D<sub>2</sub>-ауторецепторное звено. Недостаточно выраженную степень этого влияния можно объяснить фоновым влиянием ингибитора ДААК, безусловно вмешивающимся в метаболизм ДА. Дополнительным аргументом в пользу участия ауторецепторного звена в механизме действия сульпирида и квинпилола можно считать отсутствие ДА-ергического компонента в эффектах фенибута и атомоксетина.

В отношении накопления 5-ГТф как D<sub>2</sub>-лиганды сульпирид и квинпилол, так и атомоксетин и фенибут действовали однонаправленно: снижали уровень 5-ГТф в ПФК и были неэффективны в отношении биосинтеза серотонина в стриатуме. Рассматривая это совместно с отсутствием изменений в метаболическом обороте серотонина и уровней 5-НТ и 5-ГИУК в обеих структурах мозга, можно допустить, что уменьшение

концентраций 5-ГТф в ПФК осуществляется под влиянием неспецифических механизмов, например, как следствие изменения общенейрональной активности.

Таким образом, полученные результаты не поддерживают предположение об участии в механизме действия фенибута и атомоксетина D<sub>2</sub>-ауторецепторов, регулирующих функциональную активность ДА-ергических синапсов посредством контроля экспрессии тирозингидроксилазы и дофаминовых транспортеров. Имеющиеся сведения об увеличении экстраклеточных концентраций ДА и НА (но не 5-НТ) в ПФК свободно-подвижных крыс под влиянием атомоксетина (0,3–1,0 мг/кг, в/б) соответствуют скорее варианту с ауторецепторной регуляцией высвобождения ДА [14]. Изучение роли ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в процессе коррекции фенибутом синаптической активности ДА-терминалей при сниженном уровне внимания [3] представляется актуальной задачей ближайших исследований.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION**

**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 disorders 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**

e-mail: compcard@mail.ru

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

SPIN-код: 2656-4174

м. н. с. лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Sukhorukova Natalia A.**

e-mail: compcard@mail.ru

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

SPIN code: 2656-4174

Junior researcher, Laboratory of Radioisotope Research Methods 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  
 «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
 Москва, Россия

**Наркевич Виктор Борисович**

к. м. н., с. н. с. лаборатории нейрхимической  
 фармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии  
 имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Ковалёв Георгий Иванович**

**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: [kovalev@academpharm.ru](mailto:kovalev@academpharm.ru)

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

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией  
 радиоизотопных методов исследований  
 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. За-  
 кусова», Москва, Россия

**Kudrin Vladimir S.**

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

PhD in Medicine, Head of the Laboratory of Neu-  
 rochemical Pharmacology, FSBI «Zakusov Insti-  
 tute of Pharmacology», Moscow, Russia

**Narkevich Victor B.**

PhD in Medicine, Senior Research Scientist, Labo-  
 ratory of Neurochemical Pharmacology, FSBI  
 «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow,  
 Russia

**Kovalev Georgy I.**

**Corresponding author**

e-mail: [kovalev@academpharm.ru](mailto:kovalev@academpharm.ru)

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. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev.* 2001;7(4):471–481. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x

2. Zavadenko NN, Yu SN. Attention deficit disorder: Study of motor control, memory and experience with nootropics. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(6):A86. DOI: 10.1016/S1090-3798(99)91216-3.

3. Ковалев Г.И., Сухорукова Н.А., Васильева Е.В. и др. Анализ поведенческих и нейроцепторных 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, Vasileva EV et al. Analysis of behavioral and neuroreceptor effects of atomoxetine and phenibut in CD-1 mice subpopulations diverging in sustained attention. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologija.* 2021;84(4):3–11. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-4-3-11.

4. Бородкина Л.Е., Кудрин В.С., Клодт П.М. и др. Влияние фенибута на содержание моноаминов и их метаболитов, а также нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга крысы. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;72(1):60–63. [Borodkina LE, Kudrin VS, Klodt PM. et al., Effect of phenibut on the content of monoamines, their metabolites, and neurotransmitter amino acids in rat brain structures. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologija.* 2009;72(1):60–63. (In Russ).]. DOI:10.30906/0869-2092-2009-72-1-60-63.

5. Ковалев Г.И., Салимов Р.М., Сухорукова Н.А. и др. Нейрорецепторный профиль и поведение субпопуляций мышей CD-1, различающихся устойчивостью внимания. *Нейрохимия.* 2020;37(1):15–23. [Kovalev GI, Salimov RM, Sukhorukova NA et al. Neuroreceptor Profile and Behavior of CD-1 Mice Subpopulations with Different Attention Stability. *Neurochemical Journal.* 2020;37(1):15–23. (In Russ).]. DOI: 10.31857/S1027813320010148.

6. Romanelli RJ, Williams JT, Neve KA. Dopamine Receptor Signaling: Intracellular Pathways to Behavior. In: Neve KA, editor. *The Dopamine Receptors.* Portland OR: *Humana Press*; 2010. p. 137–174. DOI: 10.1007/978-1-60327-333-6-6.

7. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):182–217. DOI: 10.1124/pr.110.002642

8. Кудрин В.С., Надорова А.В., Наркевич В.Б., Коликов Л.Г. Изучение поведенческих и нейрхимических эффектов гимантана на динамику гиперлокомоторной реакции, индуцированной этанолом, у мышей линии DBA/2. *Нейрохимия.* 2018;35(1): 62–69. [Kudrin VS, Nadorova AV, Narkevich VB, Kolik LG. An Analysis of the Behavioral and Neurochemical Effects of Himantane on the Dynamics of the Ethanol-Induced Hyperlocomotor Response in DBA/2 Mice. *Neurochemical Journal.* 2018;35(1): 62–69. (In Russ).]. DOI: 10.7868/S1027813318010065.

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. Carlsson A, Kehr W, Lindqvist M. Agonist–antagonist interaction on dopamine receptors in brain, as reflected in the rates of tyrosine and tryptophan hydroxylation. *J Neural Transm.* 1977;40(2):99–113. DOI: 10.1007/BF01250562.

11. Абаимов Д.А., Зимин И.А., Кудрин В.С., Ковалев Г.И. Влияние противопаркинсонического препарата гимантана на содержание и метаболизм нейромедиаторных моноаминов в структурах головного мозга мышей C57BL/6. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;72(1): 64–67. [Abaimov DA, Zimin IA, Kudrin VS, Kovalev GI. Effects of antiparkinsonian drug hemantane on the level and metabolism of biogenic monoamines in brain structures of C57BL/6 mice. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaia Farmakologija.* 2009;72(1): 64–67. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2009-72-1-64-67.

12. Ford CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. *Neuroscience.* 2014;282:13–22. DOI:10.1016/j.neuroscience.2014.01.025.

13. Alexander SPH, Christopoulos A, Davenport AP et al. THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2019/20: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol.* 2019;176 Suppl 1(Suppl 1):S21–141. DOI:10.1111/bph.14748.

14. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27(5):699–711. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00346-9.