

Сравнительное изучение влияния производных адамантана на поведение мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания

Сухорукова Н. А., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И.

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

Аннотация. Изучено влияние мемантина (1 и 10 мг/кг/день, в/б), ладастена (50 мг/кг/день, в/б) и циклантана (10 мг/кг/день, в/б) на поведение мышей CD-1, различающихся по фенотипу устойчивости внимания в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт», после трёхкратного внутрибрюшинного введения. Установлено, что в субпопуляции мышей с исходным дефицитом внимания частично эти производные аминоадамантана восстанавливали уровень внимания. Препараты в равной степени ухудшали внимание в субпопуляции с исходно высоким индексом внимания на 40–47 % относительно контроля, что свидетельствует об отсутствии избирательности эффекта этих производных адамантана в отношении дефицита внимания. Однако данное воздействие не сопровождалось изменением исследовательской и локомоторной активности, что позволяет сделать предположение о перспективности дальнейшего изучения фармакологических эффектов производных адамантана и оптимизации их дозы, и продолжительности введения.

Ключевые слова: дефицит внимания; мемантин; ладастен; циклантан; «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт»; мыши CD-1

Для цитирования:

Сухорукова Н. А., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И. Сравнительное изучение влияния производных адамантана на поведение мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):3–8. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-3-8>

Поступила: 24 февраля 2022 г. **Принята:** 02 марта 2022 г. **Опубликована:** 30 марта 2022 г.

Comparative study of the effects of adamantane derivatives on the behavior of CD-1 mice with different phenotype of attention stability

Sukhorukova NA, Salimov RM, Kovalev GI

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The effect of memantine (1 and 10 mg/kg/day), ladasten (50 mg/kg/day) and cyclantane (10 mg/kg/day) on the behavior of CD-1 mice differing in the phenotype of attention stability in the "closed enriched cross maze" test after three days of intraperitoneal administration was studied. It was found that in a subpopulation of mice with an initial attention deficit, these aminoadamantane derivatives partially restored the level of attention. The drugs equally worsened attention in a subpopulation with an initially high attention index by 40–47 % relative to the control, which indicates the absence of selectivity of the effect of these drugs with respect to attention deficit. However, this effect was not accompanied by a change in exploratory and locomotor activity, which makes it possible to make an assumption about the prospects for further study of the pharmacological effects of adamantane derivatives and optimization of their dose and duration of administration.

Keywords: attention deficit; memantine; ladasten; cyclantane; closed enriched cross maze; CD-1 mice

For citations:

Sukhorukova NA, Salimov RM, Kovalev GI. Comparative study of the effects of adamantane derivatives on the behavior of CD-1 mice with different phenotype of attention stability. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):3–8. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-3-8>

Received: February 24, 2021. **Accepted:** March 02, 2022. **Published:** March 30, 2022

Введение / Introduction

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) представляет собой актуальную медико-биологическую проблему, так как его проявления в небольшой степени снижают качество жизни пациентов, выполнение ими разного рода задач и сохраняются, как правило, на протяжении всей жизни. Фармакотерапия СДВГ является действенным инструментом в комплексном подходе при лечении данного заболевания. Согласно используемым на сегодняшний день в западных странах стратегиям, психостимуляторы (например, метилфенидат) являются препаратами «первой линии» при СДВГ [1]. Однако их подтверждённая клиническая эффективность сопряжена с необходимостью увеличения дозы при длительном применении и значимым побочным действием, в первую очередь на

нервную [2] и сердечно-сосудистую системы [3]. Таким образом, актуальным остаётся вопрос изыскания фармакологических средств, обладающих меньшим аддитивным потенциалом, аналогичной переносимостью и сходным профилем фармакологической активности. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в Опытно-технологическом отделе (проф. Б.М. Пятин) были синтезированы производные 2-адамантана — ладастен (N-(4-бромфенил)адамантан-2-амин, бромантан) и циклантан (1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана гидрохлорид, АДК-638), обладающие психоактивирующим и антиастеническим действием [4], а в Лаборатории радиоизотопных методов исследований на основе теста «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» и фенотипирования аутистических мышей CD-1 была разработана и апробирована модель СДВГ, которая базируется на природной

врождённой способности грызунов к ознакомлению с новыми объектами окружающей среды, не является инвазивной и позволяет оценить различные аспекты действия изучаемых веществ [5].

Целью данного исследования было сравнительное изучение поведенческих эффектов производных адамантана – мемантина гидрохлорида (1 и 10 мг/кг), ладастена (50 мг/кг) и циклантана (10 мг/кг) при их внутрибрюшинном введении аутбредным мышам CD-1 в новой экспериментальной модели дефицита 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 ($n = 255$), 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 биоэтике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Экспериментальная установка была поставлена ООО «НПК Открытая Наука» (Россия). Ладастен (N-(4-бромфенил)адамантан-2-амин) и циклантан (1-гидрокси-4-циклогексиламино-адамантана гидрохлорид) были синтезированы в опытно-технологическом отделе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» под руководством профессора *Пятин Б.М.* и к. х-ф. н. *Авдюниной Н.А.* Остальные реактивы были приобретены в коммерческих источниках.

Поведенческие методы исследования (Тест «Закрытый обогащённый 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:

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

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 и 0,4 % растворе твина-80 в дистиллированной воде в выбранных дозах, вводили внутрибрюшинно один раз в сутки, контрольной группе вводили физраствор и 0,4 % раствор твина-80 в дистиллированной воде в эквивалентных объёмах. Выбор доз и продолжительности введения основывался на данных, полученных ранее в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

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.

Помимо указанного выше индекса распознавания новых объектов, анализ данных позволил выделить следующие показатели поведения:

1. Длина первого цикла патрулирования **F_PtrN** и число циклов патрулирования **Patr1N**, совершённых за время эксперимента; исчисляются числом заходов животного в отсеки лабиринта, совершённых им для обследования обстановки. Данные показатели отражают эффективность исследования лабиринта животным и могут быть использованы для оценки ноотропного действия веществ.

2. Общее время пребывания животного в центральном отсеке лабиринта **T_ChTm** и общее время, проведённое в боковых отсеках **T_GITm**. Данные показатели отражают уровень двигательной активности животного, а также характеризуют интенсивность обследования им новой среды и могут быть использованы для оценки стимулирующего/тилолептического или, наоборот, седативного эффекта вещества.

3. Латентный период **F_ChTm** и продолжительность первого визита в боковой отсек **F_GITm**. Данные показатели отражают уровень тревожности животного в новой обстановке и могут быть использованы для оценки транквилизирующего (анксиолитического) эффекта.

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.



Рис. 1. Производные 1-аминоадамантана (А) и 2-аминоадамантана (Б, В)
 Fig. 1. Derivatives of 1-aminoadamantane (A) and 2-aminoadamantane (Б, В)

Результаты и обсуждение/ Results and discussion

Производные адамантана являются группой соединений, обладающих объёмным и высоколипофильным каркасным ядром в структуре молекулы. Данная особенность строения позволяет взаимодействовать с биологическими мембранами и включёнными в них рецепторными комплексами. Биологическая активность производных адамантана характеризуется низкой токсичностью, широким спектром фармакологического действия и может быть модифицирована введением дополнительных заместителей, в том числе и сложных [4].

В результате поведенческого типирования с использованием теста «закрытый обогатённый крестообразный лабиринт» были выделены субпопуляции грызунов, различающиеся по природной способности к поддержанию внимания к предъявляемым им предметам в отсеках установки. Фенотип **ED-high**, обладающий большими значениями данного индекса распознавания объектов – **ED-ratio** > 120, был принят за норму. Животные фенотипа **ED-Low** с индексом **ED-ratio** < 100 демонстрировали исходный дефицит внимания в условиях теста, данный показатель был снижен в 5,5–5,8 раз в контрольных группах по сравнению с его значениями у **ED-high**. Различия в поведении двух субпопуляций не были обусловлены ни когнитивными способностями, ни двигательной активностью и тревожностью (табл. 1, 2, 3). Эта межсубпопуляционная особенность сохранялась у животных достаточно стабильно [6].

При анализе результатов, полученных при поведенческом тестировании грызунов фенотипа **ED-Low**, было обнаружено нормализующее влияние адамантанов на индекс распознавания новых объектов в ЗОКЛ. Мемантин в обеих исследуемых дозах увеличивал

значения индекса в 2,6–2,7 раза в опытных группах в сравнении с контролем, получавшим инъекции физраствора (см. табл. 1). Производные 2-аминоадамантана, ладастен и циклантан, оказывали более выраженное воздействие на индекс **ED-ratio** (Obj_tR): под влиянием ладастена значения **ED-ratio** возрастали в 4,8 раза (см. табл. 2), а после циклантана — в 3,6 раз (см. табл. 3). При этом эффект всех трёх препаратов не достигал значений контрольной группы сравнения **ED-high**. Кроме того, препараты не изменяли параметров когнитивного поведения и тревожности. Исключение составил мемантин, который в дозе 10 мг/кг укорачивал латентное время первого захода, следовательно, что указывает на присутствие анксиолитического компонента в его действии (см. табл. 1).

Однако в данном режиме введения все три препарата в равной степени снижали показатель уровня внимания **ED-ratio** у мышей субпопуляции **ED-high** на 40–47 % относительно контроля, что свидетельствует об отсутствии избирательности эффекта этих производных адамантана в отношении дефицита внимания, характерной для ноотропных препаратов пантогама, фенибута, пирацетама, семакса, изученных нами ранее [7–10]. В этой же субпопуляции циклантан значимо увеличивал тревожность мышей, так как латентный период первого визита в боковой отсек (**F_ChTm**) возрастал с 7,2 с до 9,3 с.

Важно подчеркнуть, что ни мемантин, ни ладастен, ни циклантан не увеличивали двигательную активность, о чём свидетельствует равенство сумм показателей **T_GITm** и **T_ChTm** в обеих субпопуляциях (табл. 1–3). Данное наблюдение можно интерпретировать в качестве признака отсутствия в спектре действия изученных производных значимого компонента, характерного для стандартных психостимуляторов.

Таблица 1

Влияние 3-кратного введения мемантина (1 мг/кг и 10 мг/кг, внутривенно) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте ЗОКЛ (представлены средние арифметические величины и их стандартные ошибки, $m \pm S.E.M.$)

Table 1

The effect of 3-times administration of memantine (1 and 10 mg/kg/day, i.p.) on the behavior of subpopulations of outbred CD-1 mice in «closed enriched cross maze test» ($m \pm S.E.M.$)

Показатели поведения [^] / Экспериментальные группы		ED-High Контроль (n = 20)	ED-High Мемантин (n = 20)	ED-Low Контроль (n = 15)	ED-Low Мемантин (n = 17)
Ноотропная активность					
F_PtrN (Длина первого цикла патрулирования)	Ф.Р.	7,2±0,5	—	6,9±0,7	—
	1 мг/кг 10 мг/кг	— —	7,1±0,6 7,4±0,6	— —	6,9±0,6 6,3±0,4
PatrIN (Общее количество циклов патрулирования)	1 мг/кг 10 мг/кг	1,4±0,2	1,3±0,2 1,4±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2 1,5±0,1
Тревожность					
F_ChTm (Латентный период)	Ф.Р.	9,6±0,6	—	9,5±0,8	—
	1 мг/кг 10 мг/кг	— —	8,6±0,7 7,6±0,7 [#]	— —	9,1±0,5 7,4±0,3 [#]
F_GITm (Длительность 1-го визита в боковой отсек)	Ф.Р. 1 мг/кг 10 мг/кг	6,7±1,0 — —	— 10,1±2,2 8,5±1,2	6,5±0,1 — —	— 6,4±0,9 7,7±0,2
Двигательная активность					
T_ChTm (Общее время пребывания в Центральном отсеке)	Ф.Р.	40,9±2,2	—	46,9±3,6	—
	1 мг/кг 10 мг/кг	— —	38,5±3,6 42,8±3,4	— —	52,9±4,2 38,9±3,7
T_GITm (Общее время пребывания в боковых отсеках)	Ф.Р. 1 мг/кг 10 мг/кг	52,6±2,1 — —	— 57,5±3,5 64,2±3,6 [#]	48,5±1,7 — —	— 51,1±3,0 48,6±3,8
Индекс различия объектов					
Obj_tR (ED-ratio)	Ф.Р.	334,6±50,4	—	61,1±8,3 [*]	—
	1 мг/кг 10 мг/кг	— —	201,6±24,1 [#] 170,6±27,3 [#] 8,5±1,2	— —	164,9±19,6 [#] 163,9±20,8 [#]

Примечания: * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; # – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; ^ – пояснения в разделе Материалы и методы.
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, $p < 0,05$; ^ – explanations are given in the Materials and Methods Section.

Таблица 2

Влияние 3-кратного введения ладастена (50 мг/кг, внутривенно) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте ЗОКЛ (представлены средние арифметические величины и их стандартные ошибки, $m \pm S.E.M.$)

Table 2

The effect of 3-times administration of ladasten (50 mg/kg/day, i.p.) on the behavior of subpopulations of outbred CD-1 mice in «closed enriched cross maze test» ($m \pm S.E.M.$)

Показатели поведения [^] / Экспериментальные группы		ED-High Контроль (n = 21)	ED-High Ладастен (n = 22)	ED-Low Контроль (n = 15)	ED-Low Ладастен (n = 18)
Ноотропная активность					
F_PtrN (Длина первого цикла патрулирования)		6,0±0,6	6,0±0,4	6,1±0,7	5,3±0,3
PatrIN (Общее количество циклов патрулирования)		1,5±0,2	1,7±0,1	1,5±0,2	1,5±0,1
Тревожность					
F_ChTm (Латентный период)		9,5±0,7	8,5±0,4	9,3±0,9	8,4±0,7
F_GITm (Продолжительность 1-го визита в боковой отсек)		4,9±0,6	6,5±0,9	5,4±0,7	5,7±0,6
Двигательная активность					
T_T_ChTm (Общее время пребывания в центральном отсеке)		41,4±3,6	50,6±4,4	50,6±5,1	52,8±6,3
T_GITm (Общее время пребывания в боковых отсеках)		50,1±3,1	62,0±4,1 [#]	53,6±6,6	51,1±2,8
Индекс различия объектов					
Obj_tR (ED-ratio)		329,6±43,2	200,7±24,7 [#]	57±9,2 [*]	275,5±37,2 [#]

Примечания: * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; # – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; ^ – пояснения в разделе Материалы и методы.
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, $p < 0,05$; ^ – explanations are given in the Materials and Methods Section.

Таблица 3

Влияние 3-кратного введения циклантана (10 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте ЗОКЛ представлены средние арифметические величины и их стандартные ошибки, $m \pm S.E.M.$)

Table 3

The effect of 3-times administration of cyclantane (10 mg/kg/day, i.p.) on the behavior of subpopulations of outbred CD-1 mice in «closed enriched cross maze test» ($m \pm S.E.M.$)

Показатели поведения [^] / Экспериментальные группы	ED-High Контроль (n = 11)	ED-High Циклантан (n = 12)	ED-Low Контроль (n = 11)	ED-Low Циклантан (n = 10)
Ноотропная активность				
F_PtrN (Длина первого цикла патрулирования)	6,6±0,3	8,2±0,8	6,5±0,8	7,0±0,7
PatrIN (Общее количество циклов патрулирования)	1,2±0,1	1,1±0,2	1,1±0,2	1,6±0,1
Тревожность				
F_ChTm (Латентный период)	7,2±0,5	9,3±0,8[#]	7,8±0,5	8,4±0,6
F_GITm (Продолжительность 1-го визита в боковой отсек)	7,6±1,1	8,2±1,1	6,7±2,1	8,3±1,6
Двигательная активность				
T_ChTm (Общее время пребывания в центральном отсеке)	43,8±3,5	48,1±5,3	49,3±5,4	51,7±6,9
T_GITm (Общее время пребывания в боковых отсеках)	54,5±4,3	47,3±3,9	51,3±5,2	59,3±3,7
Индекс различения объектов				
Obj_tR (ED-ratio)	347,2±49,3	184,1±27,1[#]	60,5±6,7[*]	219,6±25,3[#]
<p><i>Примечания:</i> * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; # – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$; ^ – пояснения в разделе Материалы и методы. <i>Notes:</i> * – statistically significant difference between subpopulations, Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$; # – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$; ^ – explanations are given in the Materials and Methods Section.</p>				

Выводы / Conclusions

1. Аминопроизводные адамантана мемантин (1 и 10 мг/кг/сутки), ладастен (50 мг/кг/сутки) и циклантан (10 мг/кг/сутки) после 3-кратного в/б введения мышам CD-1 с фенотипом сниженного уровня внимания в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» частично восстанавливали величину индекса устойчивости внимания.

2. Однако в отношении субпопуляции с фенотипом высокого уровня внимания препараты демонстрировали противоположный эффект, ухудшая индекс на 40–47 % в сравнении с интактным контролем.

3. Ни один из препаратов не влиял на исследовательскую и двигательную активности в обеих субпопуляциях, что позволяет сделать предположение о перспективности дальнейшего изучения эффектов различных производных адамантана и оптимизации их дозы и продолжительности введения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания №122020400052-2 «Фармакологическая коррекция цереброваскулярных и когнитивных расстройств с нейрорецепторным анализом».

Financing. This study was performed within the framework of State Task No. 122020400052-2 “Pharmacological correction of cerebrovascular and cognitive disorders with neuroreceptor analysis”.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

Салимов Рамиз Меджидович
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9297-9847>
 д. б. н, в. с. лаборатории радиоизотопных методов исследований, 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

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 methods FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Salimov Ramiz M.
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9297-9847>
 Dr. Sci. Biological, Lead specialist of the Laboratory of radioisotope research methods, FSBI «Zakusov 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

- Núñez-Jaramillo L, Herrera-Solis A, Herrera-Morales WV. ADHD: Reviewing the causes and evaluating solutions. *J Pers Med.* 2021;11(3):166. DOI: 10.3390/jpm11030166.
- Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255–270. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.02.001.
- Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs.* 2017;31(3):199–215. DOI: 10.1007/s40263-017-0410-7.
- Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. – Волгоград: Волгоградская медицинская академия; 2001. – 320 с. [Morozov IS, Petrov VI, Sergeeva SA. Pharmacology of adamantans. Volgograd: Volgograd Medical Academy; 2001. (In Russ).].
- 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.
- Ковалёв 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: 10.31857/S1027813320010148.
- 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.
- 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 neuroceptor effects of atomoxetine and phenibut in CD-1 mice subpopulations diverging in sustained attention. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2021;84(4):3–11. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-4-3-11.
- Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Влияние пирacetama 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.
- 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. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2021;84(6):3–10. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10.