

Использование препаратов с цереброваскулярной активностью у мышей со сниженным уровнем внимания

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

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

Аннотация. Изучено влияние пикамилаона (50 мг/кг/день, в/б), тропоксина (10 мг/кг/день, в/б) и ЛК-933 (9,3 мг/кг/день, в/б) на поведение фенотипов мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт», после 6-кратного внутривентриального введения. Впервые показано, что у мышей с нативным дефицитом внимания препараты, обладающие ноотропной и цереброваскулярной активностью, способствовали восстановлению внимания. Обнаруженный эффект сопровождался изменениями показателей исследовательского поведения, двигательной активности и тревожности у обеих субпопуляций грызунов. Полученные результаты позволяют сделать предположение о необходимости дальнейшего экспериментального изучения влияния препаратов с цереброваскулярными свойствами с использованием предложенной авторами модели синдрома дефицита внимания.

Ключевые слова: дефицит внимания; пикамилон; тропоксин; ЛК-933; закрытый обогащённый крестообразный лабиринт; мыши CD-1

Для цитирования:

Сухорукова Н. А., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И. Использование препаратов с цереброваскулярной активностью у мышей со сниженным уровнем внимания. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):46–51. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-46-51>

Поступила: 19 сентября 2022 г. **Принята:** 22 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

The usage of drugs with cerebrovascular activity in mice with reduced attention level

Sukhorukova NA, Salimov RM, Kovalev GI

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The effect of picamilon (50 mg/kg/day), tropoxin (10 mg/kg/day) and LK-933 (9.3 mg/kg/day) on the behavior of CD-1 mice phenotypes with different attention stability in the "closed enriched cross maze" test after 6 days of intraperitoneal administration was studied. It was shown for the first time that in mice with native attention deficit drugs with nootropic and cerebrovascular activity improved attention. Observed effect was combined with changings of exploratory behavior parameters, motor activity and anxiety in both mice subpopulations. Obtained results allow to make an assumption about further experimental study of drugs with cerebrovascular properties in the attention deficit disorder model proposed by the authors.

Keywords: attention deficit; picamilon; tropoxin; LK-933; closed enriched cross maze; CD-1 mice

For citations:

Sukhorukova NA, Salimov RM, Kovalev GI. The usage of drugs with cerebrovascular activity in mice with reduced attention level. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):46–51. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-46-51>

Received: September 19, 2022. **Accepted:** September 22, 2022. **Published:** October 24, 2022.

Введение / Introduction

Синдром дефицита внимания (СДВ) характеризуется различными патологическими проявлениями, одним из которых является нарушения гемодинамики спастического характера [1]. Наряду с изменениями упруго-эластических свойств, тонуса сосудов головного мозга и иными нарушениями гемодинамики, данное нейрофизиологическое проявление может ухудшать качество жизни пациентов, начиная уже с раннего возраста [2, 3]. С учётом предполагаемой роли данного патофизиологического компонента в комплексе симптомов СДВ, представилось значимым экспериментальное изучение препаратов, обладающих сосудорасширяющей способностью, при моделировании СДВ в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» [4], с использованием которого была подтверждена избирательная эффективность ноотропных препаратов в отношении субпопуляций аутбредных мышей CD=1, различающихся, во-первых, по фенотипам исходного уровня внимания, а во-вторых, по показателям плотности

рецепторов в префронтальной коре мозга [5–7]. Для проверки данного предположения нами были выбраны лекарственные средства с цереброваскулярной активностью, различными способами воздействующие на спазм сосудов: производные тропана тропоксин и ЛК-933, проявляющие антисеротониновые свойства, а также никотиновое производное ГАМК пикамилон, разработанные и изученные в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» [8].

Материалы и методы исследования / Materials and methods of research

Эксперименты проводили на самцах аутбредных мышей CD-1, полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ (Пушино), массой 23–30 г ($n = 185$), которых содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в стандартных условиях при свободном доступе к воде и корму. Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила

содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях. 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). Тропоксин (3,4,5-триметоксибензоат оксима тропинона хлоралгидрат), ЛК-933 (ацилгидразон (2,3,4-триметокси-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден) бензогидразид гидрохлорид) и пикамилон (N-никотиноил гамма-аминомасляной кислоты натриевая соль) были разработаны и изучены в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (любезно предоставлены профессором Мирзояном Р.С. и к. х. н. Косточкой Л.М.). Остальные реактивы приобретались 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 (рис. 1). Тест заканчивался, когда животное совершало 12 визитов в отсеки [4]. Критерием разделения животных на субпопуляции служили значения индекса распознавания новых объектов, определяющегося по формуле:

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

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

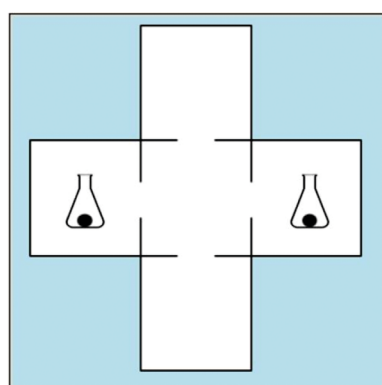
При отсутствии предпочтения рукавов с новыми объектами индекс распознавания составлял около 100 и менее. В популяции мышей CD-1 присутствовало 2 типа особей, которые проявляли (индекс внимания >120, 60–70 % мышей) или не проявляли (индекс внимания <100, 30–40 % мышей) внимание к объектам, имеющимся в лабиринте (рис. 1).

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. Вещества, растворённые в физиологическом растворе, вводили внутривентриально один раз в сутки в течение 6 дней, контрольной группе вводили физиологический раствор в эквивалентном объёме. Выбор дозы и продолжительности введения основывались на данных, полученных ранее в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

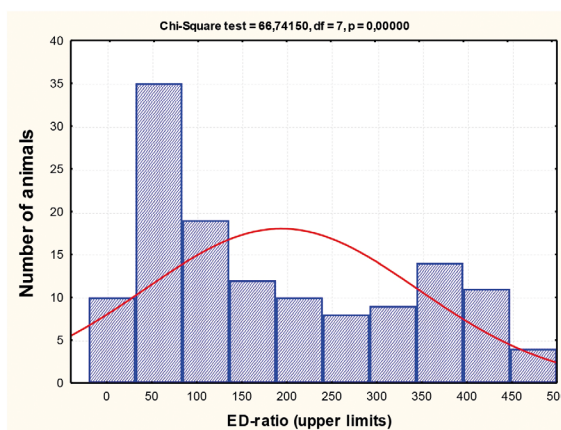
Во время 2-го теста, выполнявшегося в той же обстановке через час после заключительной инъекции, оценивали влияние изучаемых веществ на внимание к обстановке у мышей с известным типом исследовательской реакции на объекты, имеющиеся в лабиринте.

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 **PatrIN**, совершённых за время эксперимента, исчисляются числом заходов животного в отсеки лабиринта, совершённых им



А



Б

Рис. 1. Схематическое изображение установки, используемой в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» (А) и частотное распределение поведенческих фенотипов аутбредных мышей CD-1 при первичном тестировании (Б).

Fig. 1. Schematic representation of the closed enriched cross maze test (A) and the frequency distribution of CD-1 outbred mice behavioral phenotypes during primary testing (Б).

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/тимолептического 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.

Обработка и представление результатов / Statistical analysis

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. Различия между субпопуляциями мышей по изучаемым показателям оценивали по критерию Mann–Whitney. Полученные результаты представлены в виде средних значений с учётом стандартной ошибки среднего ($\text{mean} \pm \text{S.E.M}$).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

При выбранной продолжительности введения тропоксин в дозе 10 мг/кг существенно корректировал индекс ED-ratio (Obj_tR) у животных с исходным дефицитом внимания с $68,3 \pm 7,0$ до $248,2 \pm 19,3$ ($p < 0,005$),

не оказывая влияния на данный показатель в опытной группе ED-high (табл. 1). В то же время тропоксин увеличивал значения показателя тревожности (F_GITm), связанного с продолжительностью первого визита в боковой отсек. У фенотипа ED-high субхроническое введение препарата приводило к удлинению первого цикла патрулирования (F_PtrN) и общего времени в боковых отсеках лабиринта (T_GITm).

При заключительном поведенческом тестировании животных, получавших ЛК-933 в дозе 9,3 мг/кг, эквивалентной использованной дозе тропоксина, была показана различная направленность действия данного вещества на внимание к объектам в лабиринте (табл. 2). При этом у мышей подтипа ED-low не регистрировалось значимых изменений показателей в ЗОКЛ, связанных с двигательной активностью и тревожностью. В опытной группе ED-high субхроническое введение ЛК-933 приводило к ухудшению исследовательской активности животных, выражавшемся в увеличении продолжительности первого цикла патрулирования (F_PtrN), времени в центральном отсеке лабиринта (T_ChTm) и возрастании тревожности в новой обстановке (F_GITm).

В табл. 3 представлены данные влияния субхронического введения пикамилаона в дозе 50 мг/кг на поведение мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт». В результате проведённого эксперимента было установлено, что препарат обладает сходным с тропоксином действием на поведение грызунов обеих субпопуляций в тесте ЗОКЛ. В частности, препарат увеличивал показатель ED-ratio относительно контрольной группы с $56,6 \pm 7,7$ до $265,3 \pm 43,0$ ($p < 0,005$) избирательно в отношении субпопуляции ED-low.

Таблица 1

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

Table 1

The effect of subchronical administration of tropoxin (10 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 = 15)	Тропоксин ED-high (n = 16)	Контроль ED-low (n = 15)	Тропоксин ED-low (n = 15)
F_PtrN	7,3±0,6	9,8±0,5 [#]	8,2±0,8	7,5±0,6
PtrlN	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,2	1,3±0,1
F_ChTm	8,4±0,8	8,9±0,8	9,2±0,9	9,6±0,9
F_GITm	7,7±1,1	8,6±0,8	7,5±0,8	9,8±0,7 [#]
T_ChTm	51,7±4,2	55,3±4,9	60,9±5,1	66,1±6,1
T_GITm	73,4±5,9	90,7±4,6 [#]	80,6±4,7	80,2±8,7
Obj_tR	416,9±41,0	401,6±28,6	68,3±7,0 ^{**}	248,2±19,3 ^{##}

Примечания: ^{**}/^{**} – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann–Whitney U Test, $p < 0,05/0,005$; [#]/^{##} – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann–Whitney U-Test, $p < 0,05/0,005$; [^] – пояснения в разделе Материалы и методы.

Notes: ^{**}/^{**} – statistically significant difference between subpopulations, Mann-Whitney U test, $p < 0,05/0,005$; [#]/^{##} – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann-Whitney U test, $p < 0,05/0,005$; [^] – explanations are given in the Materials and Methods Section.

Таблица 2

Влияние субхронического введения ЛК-933 (9,3 мг/кг/день) 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 subchronical administration of LK-933 (9,3 mg/kg/day, i.p.) on the behavior of subpopulations of outbred CD-1 mice in «closed enriched cross maze test» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа / Показатель	Контроль ED-high (n = 20)	ЛК-933 ED-high (n = 20)	Контроль ED-low (n = 19)	ЛК-933 ED-low (n = 19)
F_PtrN	7,3±0,6	8,9±0,4	6,7±0,5	8,5±0,6 [#]
PatrlN	1,3±0,1	0,9±0,2	1,6±0,2	1,0±0,2 [#]
F_ChTm	7,9±0,6	8,2±0,5	9,7±0,6	10,8±0,2
F_GITm	10,8±0,5	13,2±0,8 [#]	9,2±0,3	9,8±0,9
T_ChTm	55,2±3,5	73,3±4,9 [#]	56,3±3,5	63,1±3,9
T_GITm	68,1±8,4	71,2±5,0	75,5±2,9	71,8±4,4
Obj_tR	418,4±29,4	303,7±41,6 [#]	70,8±6,3 ^{**}	217,2±20,2 ^{##}

Примечания: ^{*/**} – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann–Whitney U Test, $p < 0,05/0,005$; ^{#/##} – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann–Whitney U-Test, $p < 0,05/0,005$; ^ – пояснения в разделе Материалы и методы.
Notes: ^{*/**} – statistically significant difference between subpopulations, Mann–Whitney U test, $p < 0,05/0,005$; ^{#/##} – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann–Whitney U test, $p < 0,05/0,005$; ^ – explanations are given in the Materials and Methods Section.

Таблица 3

Влияние субхронического введения пикамилона (50 мг/кг/день) на показатели поведения субпопуляций мышей аутбредной линии CD-1 в тесте ЗОКЛ ($m \pm S.E.M.$)

Table 3

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

Экспериментальная группа / Показатель	Контроль ED-high (n = 12)	Пикамилон ED-high (n = 12)	Контроль ED-low (n = 12)	Пикамилон ED-low (n = 10)
F_PtrN	6,6±0,7	7,4±0,7	7,6±0,6	6±0,7
PatrlN	1,1±0,1	1,3±0,1	1,3±0,2	1,5±0,2
F_ChTm	10,5±1,5	10,9±1,2	11,3±1,6	9,8±1,3
F_GITm	6,5±1,3	22,6±3,3 [#]	9,1±1,1	36,3±6,3 [#]
T_ChTm	59,9±6,1	47,3±6,2	72,9±5,8	74,3±7,4
T_GITm	59,9±3,9	91,2±8,9 [#]	67,5±6,7	101,7±11,2 [#]
Obj_tR	341,9±33	288,3±41,1	56,6±7,7 [*]	265,3±43,0 [#]

Примечания: ^{*/**} – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann–Whitney U Test, $p < 0,05/0,005$; ^{#/##} – статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann–Whitney U-Test, $p < 0,05/0,005$; ^ – пояснения в разделе Материалы и методы.
Notes: ^{*/**} – statistically significant difference between subpopulations, Mann-Whitney U test, $p < 0,05/0,005$; ^{#/##} – statistically significant difference between control and experimental groups, Mann-Whitney U test, $p < 0,05/0,005$; ^ – explanations are given in the Materials and Methods Section.

Следовательно, обнаружено, что в результате 6-кратного введения оба производных тропана (тропоксин и ЛК-933) и ГАМК-производное (пикамилон) оказывают положительное влияние на уровни внимания (Obj_tR) в субпопуляции ED-low, увеличивая их величину в 3,6; 3,1 и 3,6 раз по сравнению с соответствующим контролем. При этом лишь тропоксин и пикамилон демонстрируют избирательность в отношении субпопуляции с исходным дефицитом (ED-low).

Вместе с тем, действие всех трёх веществ сопровождалось нежелательными эффектами в отношении других параметров поведения: тропоксин и, в особенности ЛК-933, ухудшали показатели эффективности исследовательского поведения, увеличивали тревожность и общее время исследования лабиринта. Пикамилон не уменьшал эффективности исследовательского поведения, но действовал неизбирательно на уровень тревожности (F_GITm) и общую продолжительность пребывания в отсеках лабиринта (T_GITm).

Заключение / Conclusion

Предпосылками для выполнения данной работы послужили несколько групп фактов: (а) комплексное психоневрологическое обследование детей 7–12 лет с синдромом дефицита внимания (СДВ) методами ЭЭГ, доплерографии церебральных сосудов, кранио- и спондилографии выявило: в 76 % случаев нарушения церебрального кровотока спастического характера в вертебробазилярном бассейне, выраженную венозную дистонию (67 %), нарушения биоэлектрической активности (60 %) [1]; (б) наличие положительной связи между СДВ и мигренью как у детей, так и у взрослых [9, 10]; (в) успешное использование в комплексном лечении ноотропных, сосудистых, общеукрепляющих препаратов, приведшее к улучшению характеристик поведения, концентрации внимания, школьной успеваемости, прекращению головной боли [1, 11]; (г) подтверждение положительного влияния препаратов ноотропного ряда на уровень внимания и рецепторных механизмов их действия на трансляционной модели дефицита внимания в экспериментах на мышах [5–7, 12].

Ранее в экспериментальных работах, проведенных в Лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», было показано, что ноотропные средства, содержащие фрагмент ГАМК в своей структуре (пантогам, фенибут), оказывают положительное корректирующее действие на дефицит внимания [5, 12], наблюдаемый у грызунов в предложенной экспериментальной модели СВД. Препарат пикамилон (N-никотиноил-ГАМК), относящийся к фармакотерапевтической группе «Ноотропное средство» [13], отличается по своему механизму от специфического ноотропного действия других ноотропов [14] по преобладанию в нём выраженного влияния на мозговое кровообращение, чувствительное к пикротоксину, антагонисту ГАМК_A-рецепторов [8].

Препарат тропоксин, предупреждающий или значительно ослабляющий констрикторные реакции мозговых сосудов, обладает сродством к 5HT₂-рецепторам, конкурируя *in vitro* с меченым спипероном за места специфического связывания с $K_i = 1,172 \cdot 10^{-7} M$ [8, 15, 16]. Оригинальное соединение ЛК-933, синтезированное в отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», также проявляет выраженную антисеротониновую цереброваскулярную активность, однако в сравнении с тропоксином обладает меньшей токсичностью и превосходит его по продолжительности этого действия [17]. Интересно отметить, что ноотропные препараты пирацетам, пантокальцин, семакс и нооглютил избирательно модулируют в условиях *ex vivo* 5HT₂-рецепторы мозга у мышей ICR с фенотипом дефицита эффективности исследовательского поведения [18].

Таким образом, впервые получены результаты по изучению влияния препаратов с цереброваскулярной активностью на мышах с фенотипом сниженного уровня внимания. Показано, что как ГАМК-, так и 5HT-рецепторный компонент могут в дальнейших экспериментах послужить основой для изыскания веществ, сочетающих полезные ноотропные и цереброваскулярные свойства.

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, что у них нет конфликта интересов.

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

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

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

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

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. Мубаракшина А.Р. Асфиксия как фактор риска развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2007;6:67–72 [Mubarakshina AR. Asphyxia as a risk factor of attention deficit and hyperactivity disorder in children. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2007;(6):67–72 (In Russ).].
2. Грибанов А.В., Мельникова Л.А., Федотов Д.М. Мозговая гемодинамика у детей 11–14 лет с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Вестник Северного (Арктического) Федерального Университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2014;(3):16–26. [Gribanov AV, Melkova LA, Fedotov DM. Cerebral hemodynamics in children aged 11–14 years with attention deficit hyperactivity disorder. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'noy universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskije nauki*, 2014;(3):16–26 (In Russ).].
3. Мельникова Л.А., Федотов Д.М., Багретцова Т.В. Сравнительный анализ состояния церебрального кровотока у детей 7–14 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Вестник Северного (Арктического) Федерального Университета. Серия: Медико-биологические науки*, 2014;(4):39–50 [Melkova LA, Fedotov DM, Bagretsova TV Comparative analysis of cerebral blood flow in 7–14-year-old children with attention deficit hyperactivity disorder. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'noy universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskije nauki*, 2014;(4):39–50. (In Russ).].
4. 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: 10.1134/S1819712420010146.
5. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Васильева Е.В. и др. Влияние пантогама и атомоксетина на устойчивость внимания и распределение дофаминовых D₂ и ГАМКВ-рецепторов у мышей с моделью дефицита внимания. *Биомедицинская химия*. 2021; 67(5):402–410. [Kovalev GI, Sukhorukova NA, Vasil'eva EV, et al. Influence of pantogam and atomoxetine on attention stability and distribution of dopamine D₂ and GABAB receptors in the attention deficit mouse model. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2021;67(5):402–410 (In Russ).]. DOI: 10.18097/PBMC20216705402.
6. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А. и др., 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, et al. Subchronic administration of semax increases attention stability in CD-1 mice via modulation D₂-dopamine receptors in the prefrontal cortex. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaja Farmakologija*. 2021;84(6):3–10. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-6-3-10.
7. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А. и др. Влияние пиррацетам 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, et al. Influence of piracetam on the brain receptor systems in CD-1 mice with different attention stability phenotype. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(8):10–14 (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-10-14.
8. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени (сходство и различия). М.: Издательский дом «Третьяков»; 2022. 370 с. [Mirzoyan RS, Gan'shina TS. Pharmacology

of cerebrovascular diseases and migraine (similarity and differences). Moscow: Izdatel'skij dom «Tret'yakov»; 2022. (In Russ).].

9. Salem H, Vivas-Consuelo D, Cao F, et al. ADHD is associated with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Mar;27(3):267–277. DOI: 10.1007/s00787-017-1045-4.

10. Hansen TF, Hoeffding LK, Kogelman L, et al. Comorbidity of migraine with ADHD in adults. *BMC Neurol*. 2018;18(1):147. DOI: 10.1186/s12883-018-1149-6.

11. Заваленко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Юрайт; 2019. 274 с. [Zavadenko NN Giperaktivnost' i defitsit vnimaniya v detskom vozraste. Moscow: Urait; 2019. (In Russ).].

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

13. Регистр лекарственных средств России. РЛС Энциклопедия лекарств / под ред. Вышковского Г.Л. М.: Веданта; 2017. 1384 с. [Regist lekartstvennykh sredstv Rossii. RLS Entsiklopediya lekarstv. Ed by Vyshkovsky GL. Moscow: Vedanta; 2017. (In Russ).].

14. Ковалёв Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Влияние пикамилона на ГАМК-рецепторы префронтальной коры мозга и поведение мышей C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(3):3–9. [Kovalev GI, Vasil'eva EV, Salimov RM. The action of picamilon on prefrontal-cortex GABA receptors and behavior of C57BL/6 and BALB/c mice in closed cross-maze labyrinth. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaja Farmakologija*, 2017;80(3):3–9 (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-3-3-9.

15. Мирзоян Р.С., Середенин С.Б., Ганьшина Т.С. и др. Тропоксин – новый антагонист серотонина и потенциальное противомигренозное средство. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(3):28–31. [Mirzoyan RS, Seredenin SB, Gan'shina TS, et al. Tropoxin – a new serotonin antagonist and potential anti-migraine drug. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaja Farmakologija*. 1998;61(3):28–31. (In Russ).].

16. Ганьшина Т.С., Горбунов А.А., Гнездилова А.В. и др. Тропоксин – новое средство для лечения мигрени. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(1):19–23. [Gan'shina TS, Gorbunov AA, Gnezdilova AV, et al. Tropoxin – a new drug in migraine therapy. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(1):19–23. (In Russ).].

17. Мирзоян Р.С., Наплёкова П.Л., Ганьшина Т.С. и др. Новое противомигренозное средство с антисеротониновой, цереброваскулярной и анксиолитической активностью. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(4):8–12. [Mirzoyan RS, Napleikova PL, Gan'shina TS, et al. New antimigraine drug with antiserotonin, cerebrovascular and anxiolytic activity. *Ekspierimental'naia i Klinicheskaja Farmakologija*. 2017;80(4):8–12 (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-4-8-12.

18. Фирстова Ю.Ю., Васильева Е.В., Ковалев Г.И. Влияние ноотропных препаратов на 5-НТ_{2A}-рецепторы стриатума аутбредных мышей с различной эффективностью исследовательского поведения. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;(3):42–47 [Firstova Yu Yu, Vasil'eva EV, Kovalev GI. The effects of nootropic drugs on striatal 5-НТ_{2A}-receptors in outbred mice with different efficacy of exploratory behavior. *Farmakokinetika i farmakodinamika*, 2018;(3):42–47. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10023.