

**На правах рукописи**

**Сухорукова Наталия Альбертовна**

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ НА ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МОДЕЛИ СИНДРОМА  
ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ**

**3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология**

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Москва – 2023**

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном  
научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии  
имени В.В. Закусова»**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ковалев Георгий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Григорьев Владимир Викторович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрорецепции Института физиологически активных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук»

**Заваденко Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.183.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова») по адресу: 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ученой части ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» по адресу: 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8 и на сайте [www.academpharm.ru](http://www.academpharm.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор **Вальдман Елена Артуровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В последние годы все большую клиническую значимость в группе когнитивных расстройств приобретает синдром дефицита внимания (СДВ). Данная патология характеризуется рядом симптомов, включающих отвлекаемость на посторонние раздражители, неспособность к длительному фокусированию на объекте или процессе, частые переключения внимания и снижение рабочей памяти. В сочетании с импульсивностью и/или гиперактивностью, описанные проявления значительно усложняют социальную жизнь пациентов, выполнение ими рабочих и личных задач. Манифестируя впервые в дошкольном возрасте (3-7 лет), при отсутствии необходимой диагностики и соответствующего лечения синдром дефицита внимания может наблюдаться далее у подростков и взрослых и нередко встречается с сопутствующими коморбидными расстройствами - тревожностью, депрессией, нарушениями развития речи, агрессивностью, девиантным поведением (Заваденко, Н.Н., 2019, 274 с.; Пузова, Н.В.// *Consilium medicum. Педиатрия.*, 2012. № 2. С. 27-31; Wilens, T.E. // *Jama.* 2004.V. 292. № 5. P. 619-623).

Согласно имеющимся научным данным, синдром дефицита внимания является комплексным мультифакторным заболеванием, обусловленным физиологическими, генетическими и нейрохимическими изменениями в ЦНС. Наблюдаемые при СДВ поведенческие отклонения, как правило, связаны с незрелостью корковых структур головного мозга, осуществляющих регуляцию функций нижележащих его отделов. На более глубоком уровне проявления СДВ обусловлены особенностями функционирования генов, кодирующих компоненты нейромедиаторных систем, в первую очередь катехоламинов (Бочков, Н.П., Лавров, Е.Л., Григоренко, А.В. // *Медицинская генетика.* 2007. Т. 6. №. 8. С. 9-14; Faraone, S.V. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2018. V. 87. P. 255-270). В свою очередь, включенность нейрохимических механизмов в патогенез СДВ подтверждает применение в фармакотерапии данного заболевания препаратов для устранения нарушений в метаболизме, транспорте нейромедиаторов и их рецепции - психостимуляторов и ингибиторов обратного захвата катехоламинов (амфетамины, метилфенидат, атомoksetина гидрохлорид) (Заваденко Н.Н., 2019, 274 с.; Faraone, S.V. // *Biological Psychiatry.* 2005. V. 57. №. 11. P. 1313-1323; Nazarova, V.A. et al. // *Front. Pharmacol.* 13:1066988. 2022.).

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность данных лекарственных средств при СДВ, их длительное использование при курсовом назначении сопряжено с выраженными побочными эффектами (Заваденко Н.Н., 2019, 274 с.). В связи с этим поиск фармакологических препаратов, сочетающих в своем профиле воздействие на механизмы формирования патологии внимания, избирательность и безопасность, является актуальной научной задачей.

**Степень разработанности проблемы.** Включение в эксперимент животных моделей является важным этапом фармакологических исследований, направленных на поиск эффективных лекарственных средств. Используемые в современной психофармакологии трансляционные модели СДВ объединяет различное соответствие таким основным критериям, как проявление основных симптомов заболевания (face validity), коррекция при

применении эталонных препаратов (predictive validity) и наличие патогенеза, сходного с изучаемым заболеванием (construct validity) (*Wickens, J.R. et al. // Br. J. Pharmacol. 2011. V. 164. P. 1107-1128*). Однако большинство из них являются инвазивными, длительными и трудоемкими в практическом исполнении.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» разработан и внедрен в исследовательскую практику тест «закрытый крестообразный лабиринт» (ЗКЛ), являющийся неинвазивным методом оценки различных аспектов действия фармакологических препаратов в выбранном режиме введения. Тест позволяет оценить ноотропное, анксиолитическое, стимулирующее, транквилизирующее, седативное действие изучаемых веществ. В последние годы в Лаборатории радиоизотопных методов ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» данный тест был модифицирован для экспериментального моделирования синдрома дефицита внимания (*Salimov, R.M., Kovalev G.I. // J. Behav. Brain Sci. 2013. V. 3. P. 210-216; Salimov, R.M., Kovalev G.I. // J. Behav. Brain Sci. 2012. V. 2. №. 4. P. 479-484*).

**Целью** диссертационного исследования является изучение эффектов и механизмов действия ноотропных препаратов при коррекции дефицита внимания с использованием новой трансляционной модели дефицита внимания.

**Задачи исследования:**

1. Провести валидацию фенотипической модели дефицита внимания у аутбредных мышей CD-1 на основе теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» в соответствии с принятыми критериями.
2. Исследовать эффекты ноотропных препаратов различных структурных групп (рацетамов, производных ГАМК, пептидов, производных адамантана, а также тропоксина и ЛК-933 – всего 13 веществ) на спектры поведения мышей в субпопуляциях с различной устойчивостью внимания.
3. Установить с помощью методов радиолигандного связывания *ex vivo* особенности нейрорецепторного профиля структур мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания.
4. Исследовать с помощью методов радиолигандного связывания *ex vivo* влияние препаратов-лидеров на характеристики дофаминовых рецепторов и на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга субпопуляций мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания.
5. Оценить с помощью методов радиолигандного связывания *ex vivo* влияние препаратов-лидеров на характеристики ГАМК-рецепторов мозга субпопуляций мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания.
6. Изучить с помощью методов радиолигандного связывания *ex vivo* влияние препаратов-лидеров на характеристики глутаматных рецепторов мозга субпопуляций мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания.

**Научная новизна.** Показано, что избранная экспериментальная модель синдрома дефицита внимания соответствует основным требованиям, предъявляемым к животным моделям, используемым в фармакологических исследованиях. Корреляционный и факторный анализ данных поведенческих экспериментов в тестах ЗОКЛ и ПКЛ свидетельствуют об

отсутствии связи паттернов внимания, тревожности, двигательной активности и эмоциональности. Выявленные с помощью теста ЗОКЛ субпопуляции аутбредных мышей CD-1 характеризуются различной устойчивостью внимания к новым объектам на протяжении всего экспериментального исследования. Впервые продемонстрировано, что ноотропные препараты различных структурных групп (рацетамы: пирацетам, 200 мг/кг/сутки; фенотропил, 100 мг/кг/сутки; соединение ГИЖ-290, 1, 3 и 5 мг/кг/сутки; производные ГАМК: пантогам, 100 мг/кг/сутки; пантогам актив, 200 мг/кг/сутки; фенибут, 70 мг/кг/сутки; пикамилон, 50 мг/кг/сутки; пептиды: семакс, 0,6 мг/кг/сутки; производные адамантана: мемантин, 1 и 10 мг/кг/сутки, ладастен, 50 мг/кг/сутки; препарат сравнения атомоксетин, 3 мг/кг/сутки) корректировали моделируемый дефицит внимания с различной степенью избирательности. Впервые обнаружено, что препараты-лидеры (атомоксетин, пирацетам, пантогам, пантогам актив, фенибут, семакс и оригинальное соединение ГИЖ-290) избирательно нормализуют плотность связывания дофаминовых D<sub>2</sub>-, ГАМК<sub>B</sub>- и глутаматных mGluII подтипов рецепторов, а также показатели метаболизма катехоламинов в префронтальной коре мозга животных со сниженным уровнем внимания.

**Теоретическая и практическая значимость.** Апробирована трансляционная модель синдрома дефицита внимания с использованием поведенческого типирования аутбредных мышей CD-1 и теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ). Показана возможность селективной фармакологической коррекции нативного дефицита внимания с помощью препаратов различной химической структуры, в первую очередь ноотропов. Результаты радиолигандного анализа, характеризующие особенности нейрорецепторного профиля в структурах головного мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1, расширяют представление о молекулярных предикторах при патологическом дефиците внимания. Установлено, что введение ноотропных препаратов из группы лидеров оказывает различное воздействие на распределение D<sub>2</sub>, ГАМК<sub>B</sub> и mGluII-рецепторов в структурах мозга, связанных с функцией поддержания внимания. Полученные результаты представляют интерес для большего внедрения ноотропных препаратов в стратегию лечения синдрома дефицита внимания, а также для специализированного экспериментального поиска новых лекарственных средств для терапии данного заболевания.

**Методология и методы диссертационной работы.** При моделировании синдрома дефицита внимания на животных комплексно изучено действие ноотропных препаратов с оценкой их поведенческих, нейрорецепторных и нейрохимических эффектов в компетентных структурах мозга. Для оценки фармакологической коррекции дефицита внимания в предложенной экспериментальной модели был использован тест «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ). В качестве животной модели синдрома дефицита внимания были выбраны аутбредные мыши CD-1, дифференцированные по нативному уровню внимания к объектам в тесте ЗОКЛ. Для выявления механизма действия ноотропных препаратов были применены методики радиолигандного анализа в условиях *ex vivo*. Для определения содержания моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей был использован метод ВЭЖХ с электрохимической детекцией.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Предложенная экспериментальная модель на основе использования теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) и аутбредных мышей CD-1 может быть применена для поиска и апробирования лекарственных средств для коррекции дефицита внимания.
2. Ноотропные препараты различной химической структуры характеризуются способностью к коррекции дефицита внимания.
3. Изученные подтипы дофаминовых, глутаматных и ГАМК рецепторов префронтальной коры головного мозга аутбредных мышей CD-1 могут рассматриваться в качестве мишеней фармакологического действия ноотропов.
4. Фенибут, ГИЖ-290 и пантогам обладают наибольшей эффективностью корригирующего действия на распределение D<sub>2</sub>, ГАМК<sub>B</sub> и mGluII-рецепторов в префронтальной коре головного мозга мышей CD-1 со сниженной устойчивостью внимания.
5. Субхроническое введение ноотропов влияет на обмен дофамина в структурах мозга мышей CD-1 со сниженной устойчивостью внимания.
6. Механизм действия изученных ноотропов у фенотипа мышей CD-1 с исходным дефицитом внимания основан на комплексном модулирующем влиянии на метаботропные рецепторы дофамина, глутамата и ГАМК в префронтальной коре головного мозга.

**Степень достоверности.** Достоверность полученных результатов исследований подтверждается использованием адекватных методов статистической обработки, необходимого объема статистических выборок и использованием в экспериментальной работе препаратов сравнения.

**Апробация.** Результаты диссертационной работы были представлены на 10-м и 11-м международных междисциплинарных конгрессах «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым, Россия, 2014-2015), Первой всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых «Новые направления развития медицинской науки в Российской Федерации» (Москва, 2015), Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2015), Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых: секция «Биология», МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва, 2016-2017), 7-й Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки» (Москва, 2017), V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018), Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А.Никулина «Достижения современной фармакологической науки» (Рязань, 2018), II научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии» (Москва, 2021).

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 статьи в журнале, входящем с РИНЦ, 10 тезисов в материалах российских конференций.

**Личный вклад автора.** Автор работы является основным исполнителем во всех этапах проведенного исследования и анализа данных литературы по теме диссертации, проводил экспериментальные исследования, анализ полученных результатов, статистическую обработку, обобщение полученных результатов. При непосредственном участии автора подготовлены публикации по результатам работы.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка цитируемой литературы, включающего 89 отечественных и 124 зарубежных источников. Работа изложена на 137 страницах компьютерного текста, содержит 32 рисунка и 46 таблиц.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Животные.** Исследования проводили на самцах аутбредных мышей CD-1, полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ, массой 23-30 г (n=1149). Все экспериментальные установки были поставлены ООО «НПК Открытая Наука» (Россия). Животные содержались по 10 особей в клетке в стандартных условиях вивария ФГБНУ НИИ фармакологии при свободном доступе к корму и воде. Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с российскими и международными нормативно-правовыми документами: Приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 23.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Все экспериментальные установки были поставлены ООО «НПК Открытая Наука» (Россия). Отобранным животным посредством внутривенных инъекций в течение недели один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольные группы – NaCl, 0,9%) в эквивалентных объемах, либо изучаемые препараты, растворенные в физиологическом растворе. После завершающего поведенческого тестирования животных декапитировали, структуры головного мозга извлекали на леду и выделяли по схеме, немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в холодильнике при температуре -80°C до дня экспериментов по радиолигандному связыванию *ex vivo* и ВЭЖ.

**Вещества.** Пирацетам - 200 мг/кг/день, мемантина гидрохлорид - 1 и 10 мг/кг/день (оба - Sigma), фенотропил - 100 мг/кг/день (ОАО Отечественные препараты), семакс - 0,6 мг/кг/день (ОХФАВ ИМГ РАН), пантогам - 100 мг/кг/день, пантогам актив – 200 мг/кг/день (оба - ООО ПИК Фарма), фенибут - 70 мг/кг/день (ВолГМУ), пикамилон – 50 мг/кг/день (ООО Фармстандарт), атомoksetина гидрохлорид - 3 мг/кг/день (Страттера, Elly Lilly Company), ГИЖ-290 – 1, 3 и 5 мг/кг/день, ладастен - 50 мг/кг/день, тропоксин – 10 мг/кг/день,

ЛК-933 – 9,3 мг/кг/день (все - ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова).

Реактивы: сахароза, Tris-HCl, HEPES, Na<sub>4</sub>EDTA, NaCl, CaCl<sub>2</sub>, KCl, MgSO<sub>4</sub>, паргалин, аскорбат (все - Sigma), твин-80 (FERAK), реактив Фолина (Merck). Жидкостно-сцинтилляционный раствор на основе толуола (ХимМед), с содержанием PPO, POPOP (Sigma). Радиолиганды для рецепторного связывания: для ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов - [<sup>3</sup>H](-)Baclofen с удельной активностью 49,7 Кюри/моль (Perkin Elmer, США), для NMDA-рецепторов - [<sup>3</sup>H](+)МК-801 (дизоцилпин) с удельной активностью 210 Кюри/ммоль, для D<sub>1</sub>-подтипа дофаминовых рецепторов - [<sup>3</sup>H]SCH23390 с удельной активностью 110 Кюри/ммоль, для D<sub>2</sub>-подтипа дофаминовых рецепторов - [<sup>3</sup>H](-)Sulpiride с удельной активностью более 40 Кюри/ммоль, для mGluII-рецепторов - [<sup>3</sup>H]LY354740 с удельной активностью 42 Кюри/ммоль - синтезированны профессором, д.х.н. Ю.А.Золотарёвым в ОХФВБ ИМГ РАН (зав. Отделом – академик РАН Н.Ф.Мясоедов). Подбор конкретных лигандов осуществляли в соответствии с рекомендациями IUPHAR (2014).

**Поведенческие тесты.** Поведение животных изучали в тестах «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (Ковалев Г.И. и соавт. // *Нейрохимия*. 2020. Т. 37. № 1. С. 1-9), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (Pellow, S. et al. // *J. Neurosci. Methods*. 1985. V. 14. № 3. P. 149–167) по стандартным методикам. Регистрацию проводили визуально, с помощью программы Enrisset, либо с помощью видеосистемы и программы Smart Junior.

**Радиолигандный анализ.** Эксперименты *ex vivo* проводили на аутбредных мышях CD-1 после субхронического введения изучаемых препаратов. Декапитацию проводили после завершающей поведенческой сессии в закрытом обогащенном крестообразном лабиринте, извлекали префронтальную кору, гиппокамп и стриатум на льду, замораживали в жидком азоте и сохраняли в криобирках для последующего радиолигандного и хроматографического анализа.

**Радиолигандный анализ связывания с NMDA-, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, mGluII и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами мозга мышей CD-1.** Процедуру специфического связывания радиоактивных лигандов с плазматическими мембранами мозга проводили с помощью метода жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии. Подбор специфических лигандов осуществляли в соответствии с рекомендациями IUPHAR (2014). Результаты экспериментов *ex vivo* оценивали с помощью величин K<sub>d</sub> и B<sub>max</sub>, отражающих степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), рассчитанных с помощью программы GraphPad Prism 7. Методические особенности рецепторного анализа представлены в статьях (Г.И. Ковалев и соавт. // *Нейрохимия*. 2020. Т. 37. № 1. С. 1-9; Н.А. Сухорукова и соавт. // *Нейрохимия*. 2023. Т. 40. № 2. С.172-178).

**Метод ВЭЖХ с электрохимической детекцией.** В экстрактах тканей префронтальной коры и стриатума аутбредных мышей CD-1 оценивали показатели оборота дофамина, серотонина и их метаболитов методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией согласно методике (В.С. Кудрин и соавт. // *Нейрохимия*. 1988. Т. 7. №. 1. С. 3-8).



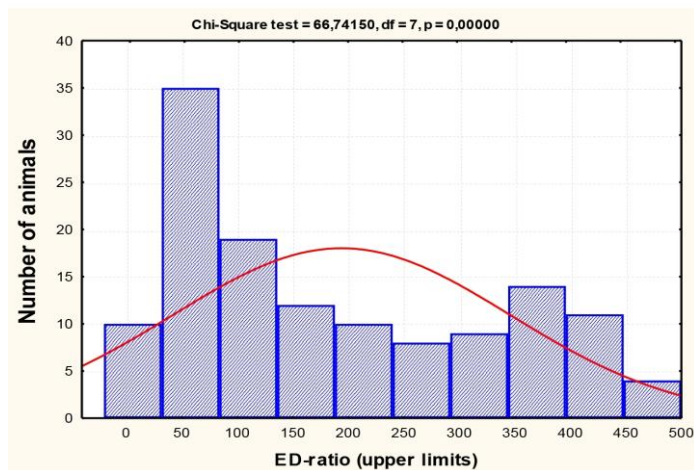
**Статистический анализ.** Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. При обработке полученных результатов использовались статистические методы согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Различия между субпопуляциями мышей по изучаемым показателям оценивались по 2-стороннему критерию Стьюдента и критерию Манн-Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей поведения из разных тестов использовался корреляционный и факторный анализ (метод главных факторов с процедурой вращения осей Varimax normalized). Вычисляли коэффициент корреляции Пирсона, собственные значения выявленных факторов, доли объясняемого ими разнообразия и факторные нагрузки для измеренных показателей. Выбор числа выявленных факторов осуществлялся на основе правила Кайзера - по величине собственных значений факторов >1 и правила Кэттелла. Для обработки результатов радиолигандного анализа использовали программу GraphPad Prism 7.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Оценка устойчивости внимания к объектам новой среды и других показателей поведения аутбредных мышей CD-1 в тестах «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).** В гетерогенной популяции были выделены два фенотипа мышей, ED-high и ED-low, характеризовавшиеся различной устойчивостью внимания к объектам внутри лабиринта и значениями индекса Obj\_tR (ED-ratio) (Рисунок 1). Индекс Obj\_tR у грызунов ED-low был снижен в 6,7 раза в сравнении с животными ED-high без исходного дефицита внимания (Манна–Уитни U-test,  $p < 0,05$ ). В показателях теста, связанных с когнитивными функциями и исследовательским поведением (F\_PtrN и PatrIN), тревожностью (F\_ChTm и F\_GITm) и двигательной активностью (T\_ChTm и T\_GITm) статистически значимых различий между субпопуляциями не было установлено (Таблица 1).

**Таблица 1.** Показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) ( $m \pm S.E.M.$ )

Эксперим. группа/Показатель	ED-high (n=114)	ED-low (n=114)
Ноотропная активность		
F_PtrN	7±0,2	6,8±0,2
PatrIN	1,3±0,4	1,4±0,8
Тревожность		
F_ChTm	9,6±0,8	9,1±0,4
F_GITm	15,9±3,2	14,7±2,2
Двигательная активность		
T_ChTm	44±1,1	51,1±1,1
T_GITm	65,5±2,8	75,1±5,7
Индекс различения объектов		
Obj_tR	385,2±16,2	<b>57,1±2,8*</b>



**Рисунок 1.** Распределение частот встречаемости фенотипов самцов аутбредных мышей CD-1 в общей гетерогенной популяции.

При анализе поведения мышей в тестах ЗОКЛ и ПКЛ факторное решение выявило 4 фактора, собственные значения которых превышали 1. Выявленные 4 фактора объясняли 59% общего разнообразия оценивавшихся признаков (Таблица 2). Факторный анализ результатов поведенческих экспериментов в тестах ЗОКЛ и ПКЛ свидетельствуют о возможной дифференциации у субпопуляций аутбредных мышей CD-1 паттернов тревожности, эмоциональности и способности к поддержанию внимания в условиях новой окружающей среды.

**Таблица 2.** Факторные нагрузки на показатели поведения мышей CD-1 в закрытом обогащенном крестообразном лабиринте (ЗОКЛ) и приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) (n=75). Нагрузки величиной выше 0,3 считались существенными (выделены полужирным курсивом).

Показатели поведения	Тест	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
F_PtrN	ЗОКЛ	0,09	-0,10	0,04	<b>-0,89</b>
F_ChTm		<b>-0,73</b>	0,16	-0,06	0,14
T_Tm		-0,21	0,20	<b>-0,73</b>	<b>-0,39</b>
ED-ratio		0,03	<b>-0,81</b>	-0,01	-0,21
Defc_N		-0,18	-0,12	<b>-0,78</b>	0,15
F_ChLat	ПКЛ	<b>-0,62</b>	0,21	-0,15	0,09
Open_Tm		0,03	0,02	0,17	0,01
Cen_Tm		0,23	<b>-0,64</b>	0,06	0,23
Vis_N		<b>0,68</b>	0,10	0,22	<b>0,49</b>
HANG		<b>0,49</b>	0,04	0,14	<b>0,33</b>
REAR		<b>0,70</b>	<b>0,50</b>	0,09	0,10
Defc_N		<b>-0,53</b>	0,02	<b>0,49</b>	-0,30
Факториальная дисперсия в % от общей дисперсии		21%	12%	13%	13%

**Влияние атомоксетина гидрохлорида на параметры поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) после субхронического введения.** Атомоксетин в дозе 3 мг/кг с высокой избирательностью корректировал исходный дефицит внимания у животных субпопуляции ED-low, увеличивая показатель Obj\_tR в 4,4 раза в опытной группе (Mann-Whitney U Test,

$p < 0,05$ ). Значимых изменений показателей, связанных с когнитивными функциями (F\_PtrN и PatrIN), тревожностью (F\_ChTm и F\_GITm) и локомоторной активностью (T\_ChTm и T\_GITm), у грызунов обоих фенотипов не отмечалось (Таблица 3):

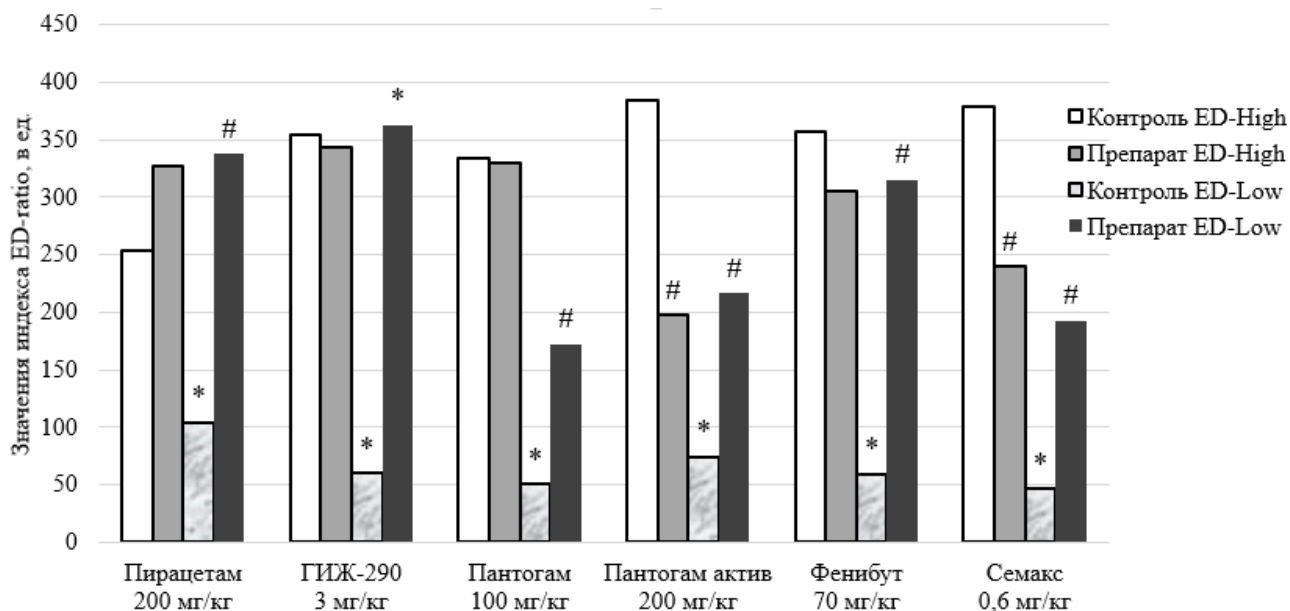
**Таблица 3.** Влияние атомоксетина (3 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (m+S.E.M)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=14)	Атомоксетин ED-high (n=17)	Контроль ED-low (n=11)	Атомоксетин ED-low (n=13)
Ноотропная активность				
F_PtrN	6,1 ±0,4	6,9±0,2	7,6±0,4	7±0,6
PatrIN	1,4±0,1	1,1 ±0,1	1,4±0,2	1,2±0,1
Тревожность				
F_ChTm	6,5±0,4	6,3±0,3	6,9±0,7	5,9±0,2
F_GITm	7,5±1,1	10,4±1,1	12,3±2	13,1±2,3
Двигательная активность				
T_ChTm	55,5±4	61,8±4	76,5±16,6	89,2±14,6
T_GITm	68,4±4,2	85,2±7,8	87±13	87±9
Индекс различения объектов				
Obj_tR	377,1±31,9	353,9±56,9	<b>43,7±7,9*</b>	<b>192,5±41,7#</b>

**Примечание:** \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann-Whitney U Test ,  $p < 0,05$

**Влияние ноотропных препаратов на индекс внимания по отношению к объектам (ED-ratio) у субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) после субхронического введения.** Производные рацетама, пирацетам (200 мг/кг) и ГИЖ-290 (3 мг/кг) оказывали избирательное корректирующее влияние на поведение животных фенотипа ED-low. Пирацетам увеличивал индекс ED-ratio в опытной группе животных с изначальным дефицитом внимания в 3,2 раза относительно контроля, ГИЖ-290 - в 4,8 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 2). Фенотропил значительно ухудшал данный показатель в опытной группе ED-high, в то время как у животных фенотипа ED-low наблюдалось его восстановление.

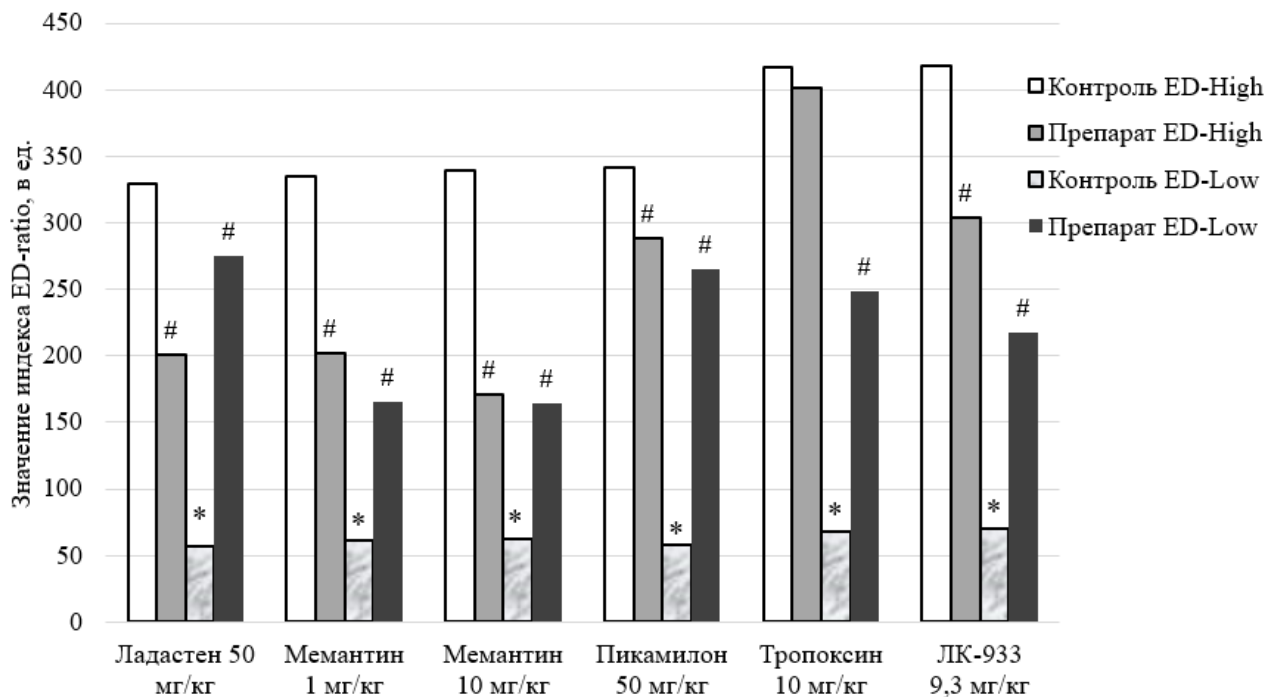
У грызунов ED-low, получавших производные ГАМК, пантогам (100 мг/кг) и пантогам актив (200 мг/кг), регистрировалось увеличение показателя Obj\_tR в 3,4 и 2,9 раза по сравнению с соответствующим контролем субпопуляции ( $p < 0,05$ ). При субхроническом введении фенибута в дозе 70 мг/кг индекс ED-ratio, определяемый у фенотипа ED-low, возрастал в 5,3 раза ( $p < 0,05$ ). Пикамилон (50 мг/кг) также увеличивал индекс ED-ratio у субпопуляции ED-low в 4,7 раза относительно соответствующего контроля, однако с меньшей степенью избирательности (Рисунок 3). В отношении нейропептида семакса (0,6 мг/кг) было установлено его нормализующее действие на нативный дефицит внимания у подопытных животных (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Влияние ноотропных препаратов на показатель ED-ratio (Obj\_tR) в тесте ЗОКЛ (в единицах).

**Примечание:** \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$ .

Характерным фармакологическим эффектом для экспериментальной группы изучаемых препаратов, объединяющей производные адамантана — ладастен (50 мг/кг), мемантин (1 и 10 мг/кг), производные тропана – тропоксин (10 мг/кг), ЛК-933 (9,3 мг/кг), являлось их разнонаправленное действие на индекс внимания в тесте ЗОКЛ у субпопуляций грызунов (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – Влияние препаратов на показатель ED-ratio (Obj\_tR) в тесте ЗОКЛ (в единицах).

**Примечание:** \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$ .

Статистически значимые различия в способности к удержанию внимания к объектам в тесте ЗОКЛ, обнаруженные у фенотипов мышей CD-1, регистрировались во всех проведенных сериях экспериментов в контрольных группах. Для ряда веществ отмечено разнонаправленное действие на показатель ED-ratio у подоопытных животных, в частности у субпопуляции ED-high (Рисунок 3). Поведенческие эффекты препаратов-лидеров (пирацетама, ГИЖ-290, пантогама, пантогама актив, фенибута и семакса) являлись сопоставимыми с таковыми у препарата сравнения атомоксетина (Таблица 3, Рисунок 2). Выявленное в предложенной экспериментальной модели СДВ действие изучаемых ноотропов позволило сделать вывод об их преимущественном влиянии на внимание как на когнитивную функцию.

**Оценка нейрорецепторного профиля в структурах мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1.** При анализе показателей радиолигандного связывания рецепторов в изучаемых структурах головного мозга было установлено, что нейрорецепторный профиль префронтальной коры (ПФК) животных субпопуляции ED-low характеризовался увеличенной на 25% плотностью дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов и сниженными ее значениями для ГАМК<sub>B</sub> и mGluII-рецепторов, на 34% и 18% соответственно (p<0,05, F-критерий Фишера). Для иных изученных подтипов рецепторов в ПФК, гиппокампе и стриатуме головного мозга значимых различий между фенотипами мышей не обнаружено. В показателях K<sub>d</sub>, отражающих аффинитет лигандов к изучаемым подтипам рецепторов, статистически значимых различий не установлено (Таблица 4):

**Таблица 4.** Показатели радиолигандного связывания с рецепторами в структурах мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (m±S.E.M.)

Радиолиганд	Структура мозга	Субпопуляции мышей CD-1			
		ED-high		ED-low	
		Параметры связывания		Параметры связывания	
		B <sub>max</sub> , фмоль/мг белка	K <sub>d</sub> , нМ	B <sub>max</sub> , фмоль/мг белка	K <sub>d</sub> , нМ
[G- <sup>3</sup> H](+)МК-801	ПФК	1979 ± 100	6,8 ± 0,5	2216±99	7,5 ±0,8
	Гиппокамп	2685±86	6,7 ± 0,5	2927±105	6,3±0,5
[G- <sup>3</sup> H]SCH23390	Стриатум	764,2±44	3,1±0,6	758,8±46,6	2,9±0,6
[G- <sup>3</sup> H](-)Sulpiride	ПФК	734 ± 95	33,8±6,3	<b>982 ± 40*</b>	36,1±2,1
[G- <sup>3</sup> H](-)Baclofen	ПФК	148 ± 4	25,9±1,1	<b>97 ± 2*</b>	25,9±1,0
[G- <sup>3</sup> H]LY354740	ПФК	1681±90	221,6±20,8	<b>1380±66*</b>	206,8±16,7

Примечание: \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера, p<0,05

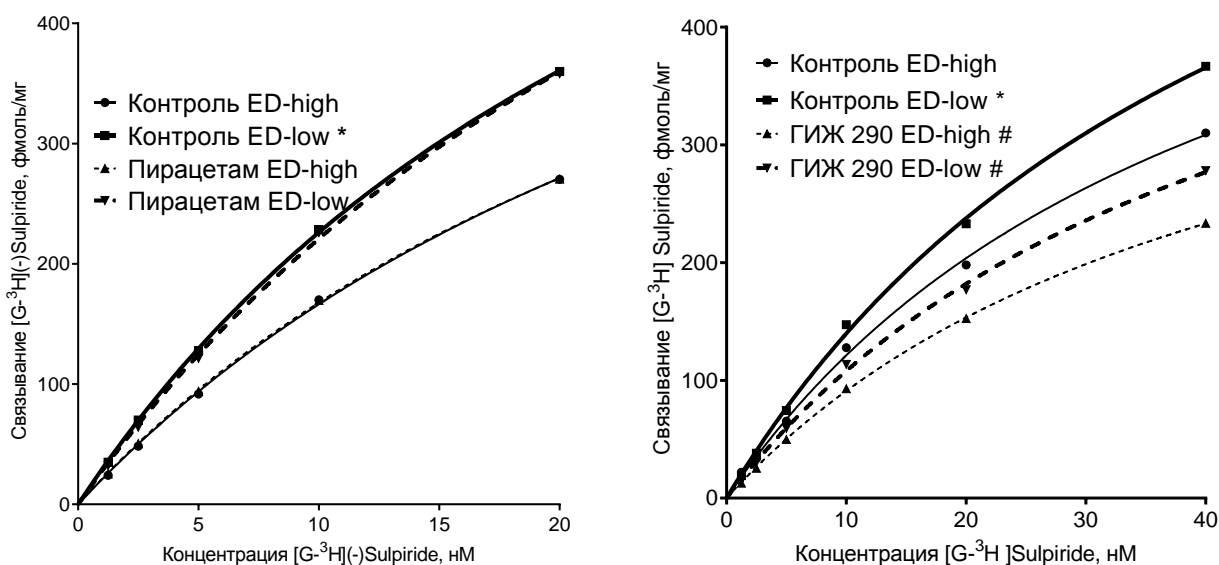
**Влияние препарата сравнения атомоксетина на D<sub>2</sub>, ГАМК<sub>B</sub> и mGluII- рецепторы в структурах мозга ex vivo.** Атомоксетин значимо снижал количество мест связывания [G-<sup>3</sup>H](-)Sulpiride в опытной группе ED-Low (-14%) (p<0,05, F-критерий Фишера). В отношении количественных показателей плотности ГАМК<sub>B</sub> и mGluII-рецепторов достоверных изменений не было установлено (Таблица 5):

**Таблица 5.** Влияние атомоксетина гидрохлорида (3 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ( $m \pm S.E.M.$ )

Группы в эксперименте	Радиолиганд и параметры его связывания					
	[G- <sup>3</sup> H](-)Sulpiride		[G- <sup>3</sup> H](-)Baclofen		[G- <sup>3</sup> H]LY354740	
	B <sub>max</sub> , фмоль/мг белка	K <sub>d</sub> , нМ	B <sub>max</sub> , фмоль/мг белка	K <sub>d</sub> , нМ	B <sub>max</sub> , фмоль/мг белка	K <sub>d</sub> , нМ
Контроль ED-high	673,2±35,4	36,3±3,3	312,9±21,9	24,8±0,9	1679±92	224,6±19,8
Атомоксетин ED-high	710,8±35,7	37,6±3,2	302,9±12,5	24,6±0,4	1659±75	206,7±15,4
Контроль ED-low	832,9±40,2*	36,9±3	212,7±8,9*	25,9±1,1	1380±66*	206,8±16,7
Атомоксетин ED-low	714,8±27,2 <sup>#</sup>	37,6±2,4	215,0±6,8	26,9±0,3	1239±68	214,2±19,2

**Примечание:** \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ ; #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$

**Влияние ноотропных препаратов на связывание [G-<sup>3</sup>H](-)Sulpiride с D<sub>2</sub>-рецепторами префронтальной коры мышей субпопуляций CD-1 *ex vivo*.** Препараты рацетамовой группы, пирацетам и фенотропил, в исследуемых дозах не оказывали влияния на плотность D<sub>2</sub>-рецепторов ПФК субпопуляций мышей CD-1. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290, напротив, в дозе 3 мг/кг корректировал показатель B<sub>max</sub> у фенотипа ED-low (-27%,  $p < 0,05$ , F-критерий Фишера) (Рисунок 4 и 5).

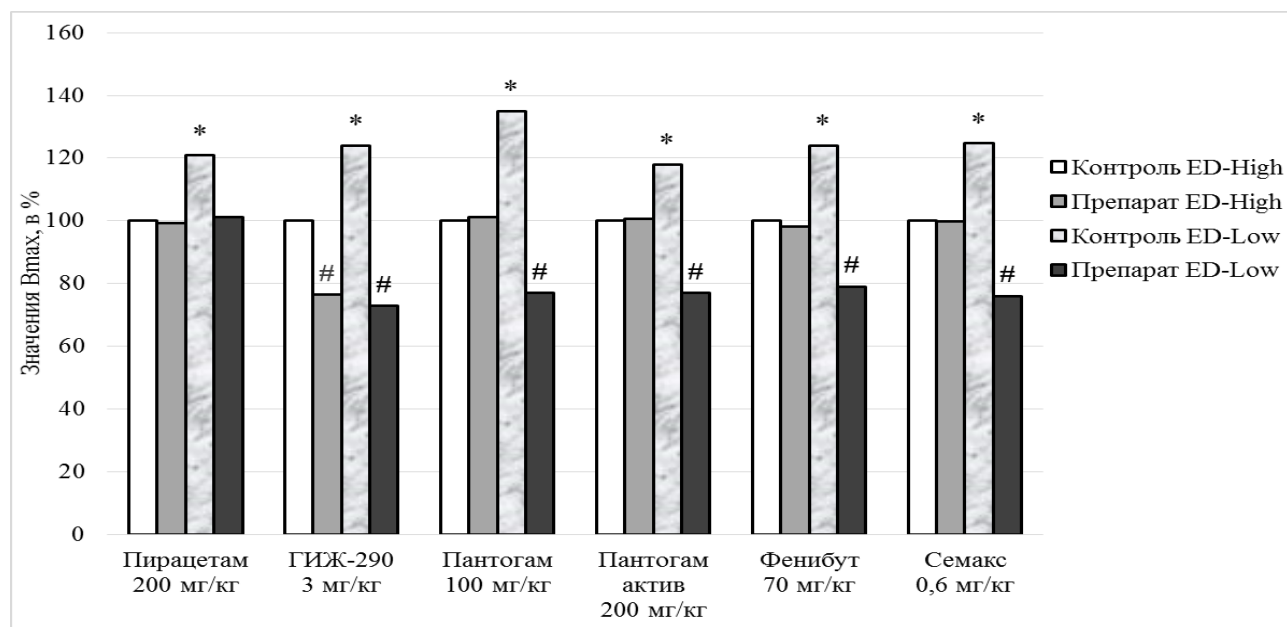


**Рисунок 4.** Влияние пирацетама (200 мг/кг, в/б) и ГИЖ-290 (3 мг/кг, в/б) на связывание [G-<sup>3</sup>H](-)Sulpiride с D<sub>2</sub>-рецепторами ПФК аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

**Примечание:** \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ .

Для ноотропных препаратов из группы производных ГАМК - пантогама, пантогама

актив и фенибута — установлена избирательность действия на распределение D<sub>2</sub>-рецепторов в ПФК мышей, дефицитарных по уровню внимания. Пантогам (100 мг/кг) и пантогам актив (200 мг/кг) снижали показатель Bmax в опытных группах на 22 % в сравнении с контролем в эксперименте (p<0,05, F-критерий Фишера). У мышей фенотипа ED-low фенибут в дозе 70 мг/кг приводил к уменьшению Bmax на 20 %. Введение семакса корректировало плотность изучаемых дофаминовых рецепторов в ПФК мышей с нативным дефицитом внимания (-24 %) по сравнению с контролем той же субпопуляции (Рисунок 5).

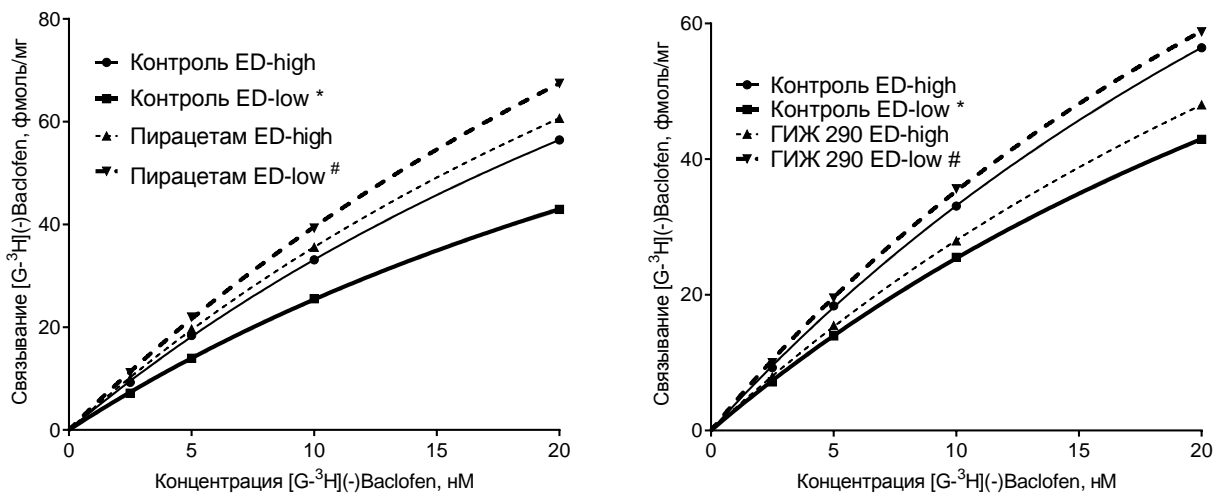


**Рисунок 5** - Влияние ноотропных препаратов на связывание [G-<sup>3</sup>H](-)Sulpiride с D<sub>2</sub>-рецепторами ПФК субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

Примечание: \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера, p<0,05, #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера, p<0,05.

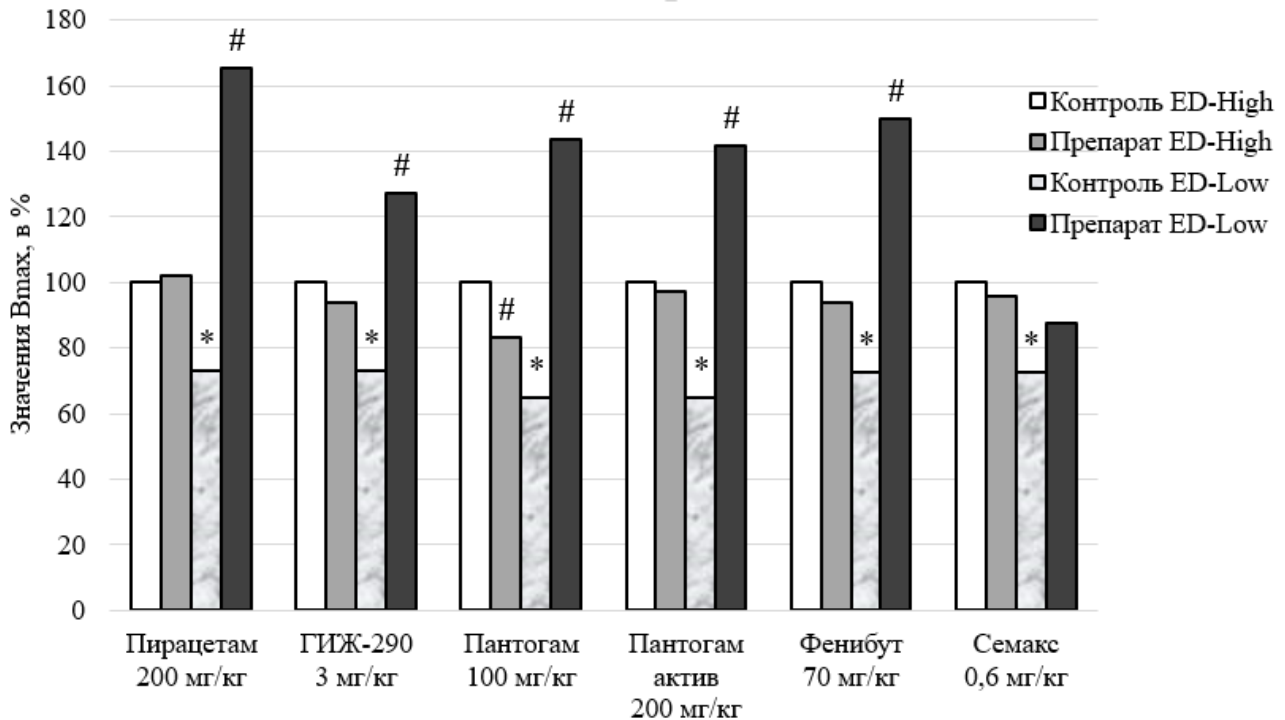
**Влияние ноотропных препаратов на связывание [G-<sup>3</sup>H](-)Baclofen с ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами префронтальной коры мышей *ex vivo*.** Введение препаратов рацетамовой группы приводило к статистически значимым изменениям в количественных показателях радиолигандного связывания [G-<sup>3</sup>H](-)Baclofen с ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами ПФК субпопуляции мышей ED-low. Пирацетам (200 мг/кг) и ГИЖ-290 (3 мг/кг) увеличивали плотность данного подтипа рецепторов у подопытных грызунов ED-low на 66 % и 27% соответственно (p<0,05, F-критерий Фишера) (Рисунок 6 и 7).

Ноотропные препараты из группы производных ГАМК оказывали сходное воздействие на показатели радиолигандного связывания. Так, пантогам и пантогам актив приводили к возрастанию Bmax в опытных группах на 44% и 42% (p<0,05). Фенибут (70 мг/кг) избирательно воздействовал на плотность ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов у животных с дефицитом внимания, увеличивая значения Bmax в опытной группе на 49 % в сравнении с контролем той же субпопуляции. Семакс в дозе 0,6 мг/кг не влиял на установленные особенности распределения ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в ПФК обеих субпопуляций грызунов (Рисунок 7).



**Рисунок 6.** Влияние пирацетама (200 мг/кг, в/б) и ГИЖ-290 (3 мг/кг, в/б) на радиолигандное связывание  $[G-^3H](-)Baclofen$  с ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами ПФК субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

Примечание: \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ .



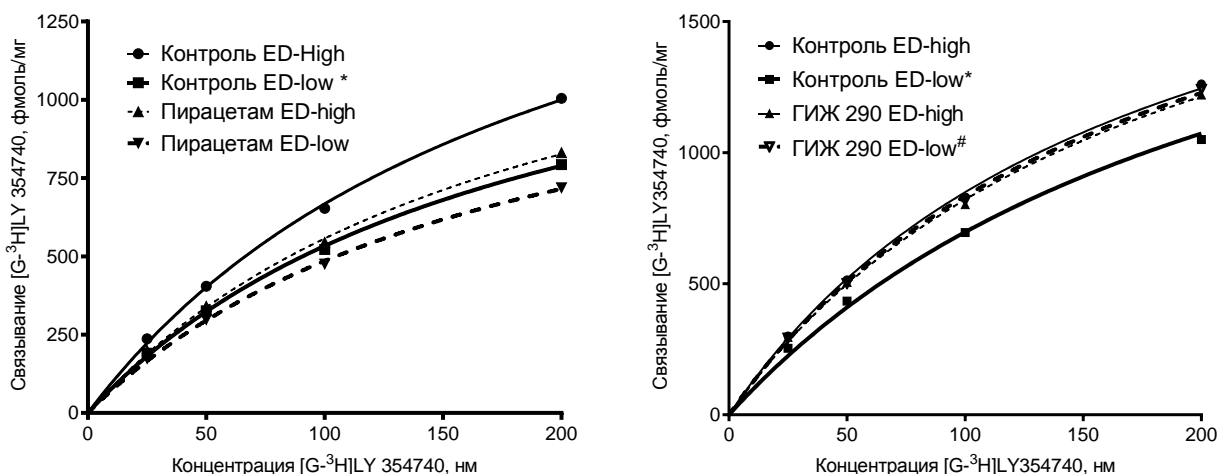
**Рисунок 7.** Влияние субхронического введения ноотропных препаратов на радиолигандное связывание  $[G-^3H](-)Baclofen$  с ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами ПФК субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

Примечание: \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ .

**Влияние ноотропных препаратов на связывание  $[G-^3H]LY354740$  с mGluII-рецепторами префронтальной коры мышей *ex vivo*.** При анализе данных экспериментов по радиолигандному связыванию  $[G-^3H]LY354740$  с mGluII-рецепторами ПФК субпопуляций

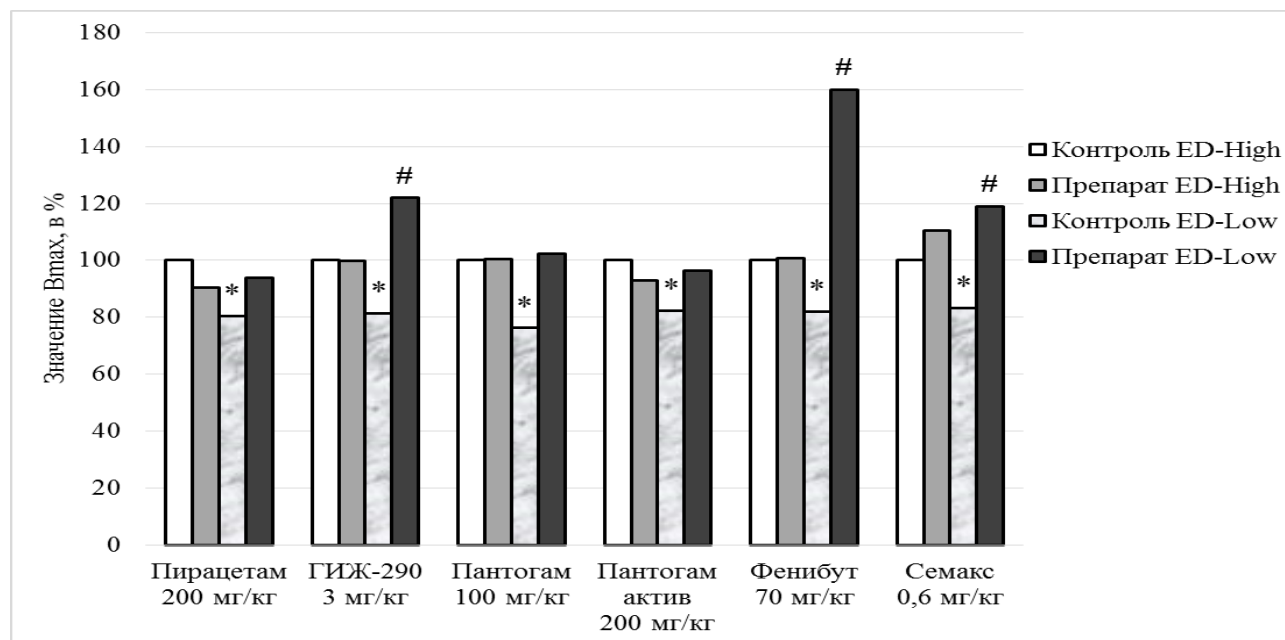


аутбредных мышей CD-1, получавших инъекции исследуемых веществ, получены следующие результаты. Сниженная плотность изучаемого подтипа глутаматных рецепторов избирательно модулировалась фенибутом (70 мг/кг), семаксом (0,6 мг/кг) и ГИЖ-290 (3 мг/кг). У грызунов с нативным дефицитом внимания указанные препараты увеличивали количество мест связывания лиганда [ $G^{-3}H$ ]LY354740 на 60, 19 и 22 % соответственно, в сравнении с контролями той же субпопуляции (Рисунок 8 и 9). Величины  $K_d$  для всех изучаемых подтипов рецепторов оставались неизменными как в контрольных, так и опытных группах обоих поведенческих фенотипов.



**Рисунок 8.** Влияние пирацетама (200 мг/кг, в/б) и ГИЖ-290 (3 мг/кг, в/б) на радиолигандное связывание [ $G^{-3}H$ ]LY354740 с mGluII-рецепторами ПФК субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

Примечание: \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ , #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ .



**Рисунок 9.** Влияние субхронического введения введения ноотропных препаратов на радиолигандное связывание [ $G^{-3}H$ ]LY354740 с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

Примечание: \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий

Фишера,  $p < 0,05$ , # - статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ .

Таким образом, коррекция уровня внимания при его моделируемом дефиците, наблюдаемая при применении препаратов-лидеров, достигается за счет активации различных молекулярных мишеней.

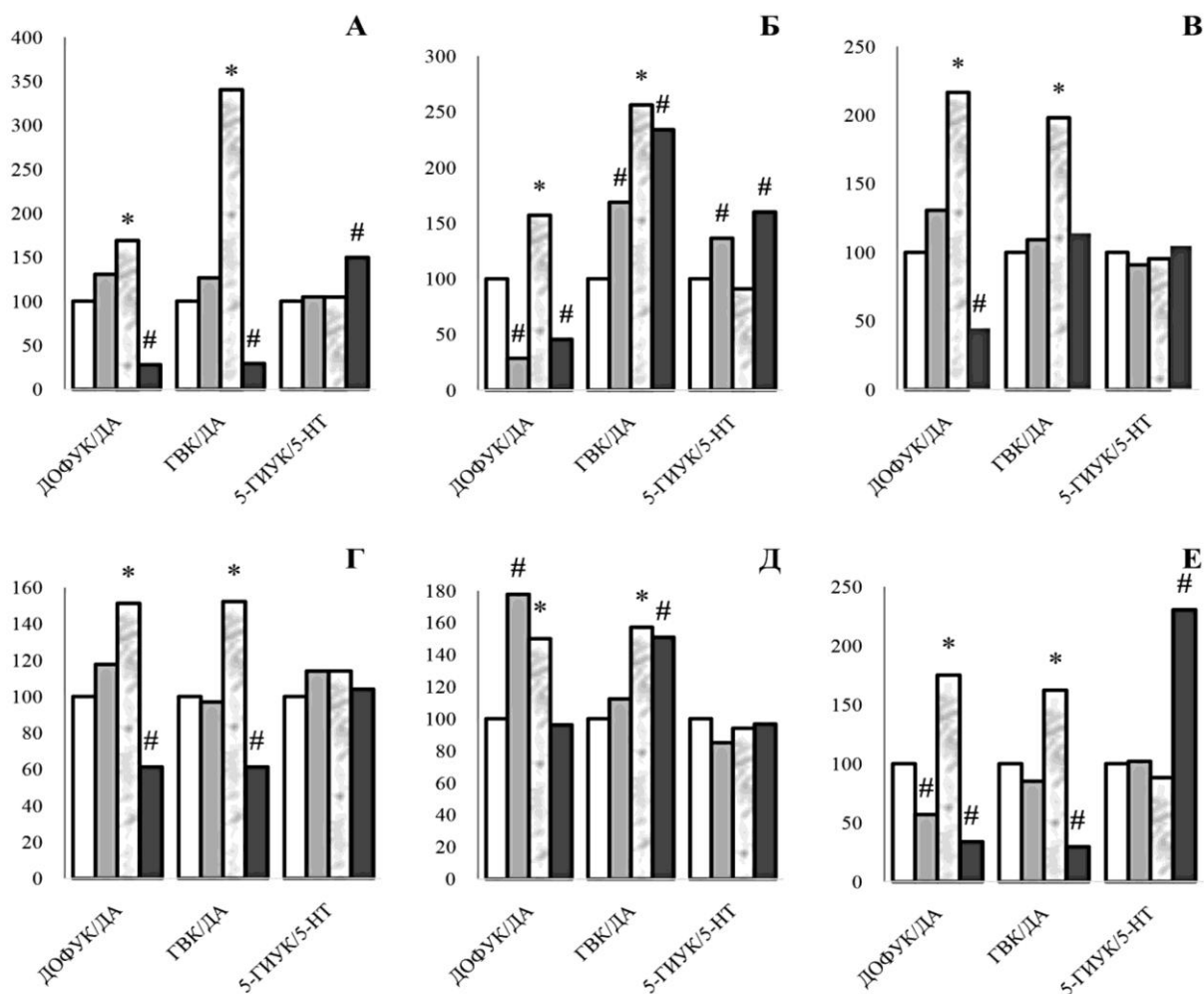
**Изучение влияния ноотропных препаратов на показатели оборота моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей субпопуляций CD-1 с различной способностью к удержанию внимания.** *Исследование проведено в лаборатории нейрохимической фармакологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова совместно с к.м.н. В.С. Кудриным и к.м.н. В.Б. Наркевичем.*

В образцах тканей ПФК грызунов ED-low регистрировалось увеличение соотношения ДОФУК/ДА, отражающего внутриклеточный оборот дофамина, в 1,4 — 2,7 раза по сравнению с тем же показателем у ED-high. Соотношение ГВК/ДА, характеризующее внеклеточный метаболизм дофамина, у мышей ED-low также было увеличено в 1,5 — 3,4 раза ( $p < 0,05$ ). Показатель оборота серотонина и его метаболита (5-ГИУК/5-НТ), в ПФК не различались достоверно между субпопуляциями. Препарат сравнения атомоксетин не оказывал воздействия на содержание указанных моноаминов и их метаболитов у обоих фенотипов.

При введении ГИЖ-290 в дозе 3 мг/кг, показатель ДОФУК/ДА в ПФК грызунов ED-low снижался на 56 % ( $p < 0,05$ ). Введение пирацетама также корректировало скорость внутриклеточного и внеклеточного метаболизма дофамина в ПФК ED-low, уменьшая показатели ДОФУК/ДА на 72 % и ГВК/ДА на 71 % в сравнении с соответствующим контролем ( $p < 0,05$ ). Значения показателя обмена серотонина 5-ГИУК/5-НТ, напротив, в опытной группе превышали контрольный уровень на 50 % ( $p < 0,05$ ). Среди изучаемых препаратов наименьшая избирательность влияния на оборот нейромедиаторов была установлена для фенотропила (100 мг/кг). Препарат увеличивал соотношение ГВК/ДА в ПФК ED-high (+69 %), так и ED-low (+134 %). Скорость утилизации серотонина также возрастала относительно контрольных значений у обеих субпопуляций, на 36 % и 60 %. Внутриклеточный метаболизм дофамина под воздействием фенотропила в тканях ПФК животных обоих фенотипов замедлялся в сравнении с контрольными уровнями, что составляло до 72 % у ED-high и 55% у ED-low ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 10).

Пантогам и фенибут оказывали сходное влияние на оба показателя оборота дофамина в ПФК животных ED-low. Пантогам (100 мг/кг) снижал показатель ДОФУК/ДА на 39 % по сравнению с контролем, для фенибута в дозе 70 мг/кг также отмечалось снижение в опытной группе до 43 % ( $p < 0,05$ ). На фоне введения пантогама показатель ГВК/ДА снижался относительно контрольных значений на 39 %, при введении фенибута - на 66 % соответственно. В ПФК грызунов ED-High препарат уменьшал скорость утилизации внутриклеточного дофамина на 43 % ( $p < 0,05$ ). Пантогам актив в дозе 200 мг/кг вызывал увеличение соотношения ДОФУК/ДА у фенотипа ED-High на 50 %, в опытной группе ED-low показатель ГВК/ДА также возрастал на 51 % . Под влиянием пантогама актив у мышей ED-high скорость метаболизма серотонина незначительно уменьшалась на 15 %. Показатель

5-ГИУК/5-НТ у животных, исходно дефицитарных по вниманию, при введении фенибута возрастал на 130 % относительно соответствующего контроля ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 11). Семакс не оказывал влияния на метаболизм моноаминов в ПФК мышей обеих субпопуляций.



**Рисунок 10.** Влияние пирacetама (200 мг/кг, в/б)(А), фенотропила (100 мг/кг, в/б)(Б), ГИЖ-290 (3 мг/кг, в/б)(В), пантогама (100 мг/кг, в/б)(Г), пантогама актив (200 мг/кг, в/б)(Д) и фенибута (70 мг/кг, в/б)(Е) на показатели метаболического оборота моноаминов в ПФК субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo*.

**Примечание:** \*- статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann-Whitney U Test, #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$ .

Следовательно, результаты экспериментов с применением метода ВЭЖХ указывают на возможность реализации нейрoхимических эффектов изучаемых препаратов преимущественно в ПФК головного мозга мышей CD-1. Субхроническое введение ноотропов корректировало с различной степенью избирательности обнаруженные исходные различия в показателях метаболического оборота дофамина между субпопуляциями грызунов. Наибольшей селективностью действия в отношении фенотипа ED-low обладали пирacetам (200 мг/кг), ГИЖ-290 (3 мг/кг), пантогам (100 мг/кг), а также фенибут (70 мг/кг).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении спектра поведенческих, нейрорецепторных и нейрохимических эффектов изученных лекарственных препаратов, можно отметить, что наиболее комплексным воздействием на обнаруженные маркеры состояния дефицита внимания обладают фенибут (70 мг/кг) и ГИЖ-390 (3 мг/кг). При субхроническом введении вещества корригировали исходные показатели профиля поведения грызунов ED-low, нейрорецепции и функционального оборота моноаминов фактически до уровня контроля фенотипа ED-high, рассматриваемого как норма при используемой экспериментальной модели СДВ. Механизм их действия заключался в нормализации рецепторного и метаболического компонентов дофаминергической функции, а также в вовлечении новых функциональных мишеней для СДВ - ГАМК<sub>B</sub>- и mGluII-рецепторов префронтальной коры мозга (Таблица 6).

**Таблица 6.** Фармакологические эффекты ноотропных препаратов у субпопуляции грызунов с нативным дефицитом внимания (данные по рецепторам и метаболическому обороту дофамина в ПФК головного мозга).

Исследуемый препарат	Индекс ED-ratio	Vmax D <sub>2</sub> , фмоль/мг белка	Метаболизм дофамина		Vmax ГАМК <sub>B</sub> , фмоль/мг белка	Vmax mGluII, фмоль/мг белка
			ДОФУК/ДА	ГВК/ДА		
Контроль ED-High	↑	↓	↓	↓	↑	↑
Контроль ED-Low	↓	↑	↑	↑	↓	↓
Атомoksetин 3 мг/кг	↑	↓	н/э	н/э	н/э	н/э
Пирацетам 200 мг/кг	↑	н/э	↓	↓	↑	н/э
ГИЖ-2903 мг/кг	↑	↓	↓	н/э	↑	↑
Пантогам 100 мг/кг	↑	↓	↓	↓	↑	н/э
Пантогам актив 200 мг/кг	↑	↓	↑	↑	↑	н/э
Фенибут 70 мг/кг	↑	↓	↓	↓	↑	↑
Семакс 0,6 мг/кг	↑	↓	н/э	н/э	н/э	↑

Примечание: данные по субпопуляции ED-High приведены для сопоставления с обнаруженными эффектами препаратов и значениями контрольных показателей у животных субпопуляции ED-Low; ↑ - увеличение, ↓ - снижение, н/э — нет эффекта.

Анализ полученных данных об эффектах изученных препаратов позволяет сделать вывод об участии новых функциональных мишеней в реализации их механизма действия в условиях моделируемого СДВ, что выгодно отличает ноотропы от традиционно применяемых психостимуляторов. Результаты проведенного исследования конкретизируют особенности механизмов действия используемых в терапии СДВ производных ГАМК – пантогама и пантогама актив, создают основу для возможного клинического использования препаратов-лидеров, выявленных в проведенных исследованиях (фенибут, семакс), а также указывают на целесообразность расширенного доклинического изучения соединения ГИЖ-290, обладающего противоэпилептической активностью (*И.Г.Ковалёв и соавт. // Нейрохимия. 2017. Т. 34. №. 4. С. 335-343*).

## ВЫВОДЫ

1. Тест «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» соответствует основным критериям, предъявляемым к экспериментальным моделям дефицита внимания.
2. Исследованные ноотропные препараты оказывали положительное корректирующее влияние на исходный дефицит внимания у фенотипа мышей ED-Low. Наибольшая избирательность воздействия на показатели поведения животных в тесте ЗОКЛ установлена для атомоксетина (3 мг/кг), ГИЖ-290 (3 мг/кг), пантогама (100 мг/кг) и фенибута (70 мг/кг).
3. Нейрорецепторный профиль префронтальной коры (ПФК) головного мозга мышей фенотипа ED-Low характеризовался увеличенной плотностью D<sub>2</sub>-рецепторов (+25 %) и ее сниженными значениями для ГАМК<sub>B</sub> (-34 %) и mGluII-рецепторов (-18%). Для иных изученных подтипов рецепторов в ПФК, гиппокампе и стриатуме головного мозга значимых различий между фенотипами мышей не обнаружено.
4. Субхроническое введение ноотропных препаратов приводило к нормализации плотности дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов в ПФК головного мозга мышей фенотипа ED-Low. Наибольший эффект на данный показатель радиолигандного связывания *ex vivo* оказывали ГИЖ-290 (3 мг/кг, -27 %), семакс (0,6 мг/кг, -24%), пантогам актив (200 мг/кг, -23%) и пантогам (100 мг/кг, -22%) соответственно. Ноотропные препараты различного химического строения сходным образом влияли на обмен моноаминов в ПФК животных с нативным дефицитом внимания, замедляя метаболический оборот дофамина.
5. Результаты радиолигандного связывания *ex vivo* показали, что изучаемые ноотропные препараты в экспериментально подобранных дозах увеличивали плотность ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в ПФК головного мозга мышей фенотипа ED-Low. Данный эффект был выражен в большей степени у пирacetama (200 мг/кг, +66%), фенибута (70 мг/кг, +49 %), пантогама (100 мг/кг, +44%) и пантогама актив (200 мг/кг, +42%).
6. Плотность глутаматных mGluII-рецепторов в ПФК головного мозга мышей фенотипа ED-Low возрастала при субхроническом введении фенибута (70 мг/кг, +60%), ГИЖ-290 (3 мг/кг, +22%) и семакса (0,6 мг/кг, +19%). Остальные препараты были неэффективны.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты позволяют дополнить существующие представления о механизмах формирования синдрома дефицита внимания и создают основу для рациональной фармакотерапии пациентов с учетом данных о свойствах ноотропов. Предлагается расширенное доклиническое изучение ГИЖ-290 при различной продолжительности введения в качестве потенциального препарата для лечения сочетанных случаев синдрома дефицита внимания и коморбидных заболеваний, в частности эпилепсии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Ковалев, Г.И. Нейрорецепторный профиль и поведение субпопуляций мышей CD-1, различающихся устойчивостью внимания [Текст] / Г.И. Ковалев, Р.М. Салимов, **Н.А. Сухорукова**, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева // Нейрохимия. 2020. Т. 37. №1. С.1-9.
2. Ковалёв, Г.И. Анализ поведенческих и нейрорецепторных эффектов атомоксетина и фенибута у мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов, Анализ поведенческих и нейрорецепторных эффектов атомоксетина и фенибута у мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания [Текст] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. - Т. 84. - №4. - С.3-11.
3. Ковалёв, Г.И. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева, Р.М. Салимов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. - Т. 84. - № 6. - С. 3-10.
4. Ковалёв, Г.И. Влияние пираретама на рецепторные системы мозга мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева, Р.М. Салимов // Химико-фармацевтический журнал. - Т. 55. - № 8. - С. 10-14.
5. Ковалёв, Г.И. Влияние пантогама и атомоксетина на устойчивость внимания и распределение дофаминовых D<sub>2</sub> и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов у мышей с моделью дефицита внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов // Биомедицинская химия. Т. 67. № 5. С. 402-410.
6. **Сухорукова**, Н.А. Использование препаратов с цереброваскулярной активностью у мышей со сниженным уровнем внимания [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2022. - № 3. - С. 46-51.
7. Ковалёв, Г.И. Поведенческие и нейрорецепторные эффекты производного рацетама ГИЖ-290 с использованием экспериментальной модели дефицита внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов, В.Б. Наркевич, В.С. Кудрин // Биомедицинская химия. - 2022. - Т. 68. - № 5. - С. 367-374.
8. **Сухорукова**, Н.А. Фенибут, семакс и ГИЖ-290 модулируют mGluII-рецепторы коры мозга на модели синдрома дефицита внимания у мышей [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Г.И. Ковалёв // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 2. С. 172-178.

### Статьи в журнале, входящем в РИНЦ:

9. **Сухорукова**, Н.А. Влияние пираретама и фенотропила на метаболизм дофамина и серотонина в мозге мышей CD-1, различающихся по устойчивости внимания [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, В.С. Кудрин, В.Б. Наркевич, Г.И. Ковалёв // Фармакокинетика и

фармакодинамика. - 2021. - № 4. - С. 40-46.

10. **Сухорукова, Н.А.** Сравнительное изучение влияния производных адамантана на поведение мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2022. - № 1. - С. 3-8.
11. **Сухорукова, Н.А.** Эффекты пантогама актив на поведение и нейрорецепторный спектр при моделировании синдрома дефицита внимания у мышей [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2022. - № 2. - С. 23-30.

#### Тезисы:

1. **Сухорукова, Н.А.** Фармакологическая коррекция «синдрома нарушения внимания с гиперактивностью» в эксперименте на мышах CD-1 [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Г.И. Ковалев, Р.М. Салимов // Материалы 10-го Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым. 2014. - С. 325.
2. Ковалёв, Г.И., Сухорукова Н.А., Салимов Р.М. «Синдром дефицита внимания»: новая модель для скрининга и фармакологическое изучение [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Р.М. Салимов // Материалы 11-го Международного междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым. 2015. - С. 206.
3. **Сухорукова, Н.А.** Изучение поведенческих эффектов производных адамантана в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Г.И. Ковалев, Р.М. Салимов // «Достижения современной фармакологической науки». Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова. Рязань. 2015. - С. 280-282.
4. **Сухорукова, Н.А.** Оценка эффективности препаратов различных фармакологических групп в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания» [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Г.И. Ковалев, Р.М. Салимов // Экспериментальная и клиническая фармакология. Приложение. Материалы 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». Моск. Обл. 2015. - С. 56.
5. Боков, Р.О. Оценка эффективности ноотропных препаратов в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания» [Электронный ресурс] / Р.О. Боков, **Н.А. Сухорукова** // Сборник материалов международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых МГУ имени М.В. Ломоносова. Москва. 2016. 1 электрон., опт. диск (CD-Rom).
6. Боков, Р.О. Оценка эффективности ноотропных препаратов различных фармакологических групп в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания» [Электронный ресурс] / Р.О. Боков, **Н.А. Сухорукова** // Сборник материалов международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых МГУ имени М.В. Ломоносова. Москва. 2017. 1 электрон., опт. диск (CD-Rom).

7. **Сухорукова, Н.А.** Оценка эффективности препаратов с ноотропной активностью в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания» / **Н.А. Сухорукова**, Р.О. Боков, Г.И. Ковалев // Сборник материалов 7-й Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки». ФГБОУ ДПО РМАНПО. Москва. 2017. Т. 2. С.186-188.
8. **Сухорукова, Н.А.** Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов ноотропных препаратов у мышей с различным уровнем удержания внимания к объектам [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, В.С. Кудрин, В.Б. Наркевич, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Экспериментальная и клиническая фармакология. Приложение. Материалы V съезда фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств». Ярославль. 2018. С.236-237.
9. **Сухорукова, Н.А.** Моделирование дефицита внимания у мышей: сравнение эффектов атомoksetина и пантогама [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалев // «Достижения современной фармакологической науки». Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина. Рязань. 2018. С.97-98.
10. **Сухорукова, Н.А.** Поведенческие и нейрорецепторные эффекты препаратов группы рацетамов у мышей с различной устойчивостью внимания [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Р.М. Салимов, Е.В. Кондрахин, Е.В. Васильева, Г.И. Ковалёв // Научно-практический журнал «Вопросы биологической и фармацевтической химии». Приложение. Материалы II научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии». Москва. 2021. С.169-170.

#### **Список сокращений:**

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГВК – гомованилиновая кислота

ДА – дофамин

ДОФУК – 3,4-диоксифенилуксусная кислота

ЗКЛ – закрытый крестообразный лабиринт

ЗОКЛ – закрытый обогащенный крестообразный лабиринт

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

ПФК – префронтальная кора

СДВ – синдром дефицита внимания

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

5-НТ – 5-гидрокситриптамин/серотонин

mGluII – metabotropic glutamate 2/3 receptors – метаботропные глутаматные рецепторы II типа

NMDA – N-метил-D-аспарагиновая кислота