

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ
ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА»

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ковалёв Георгий Иванович

Москва – 2023

Оглавление

Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. Нейрофизиология синдрома дефицита внимания	12
1.1.1. Функциональные связи структур мозга в поддержании внимания в норме и патологии	12
1.1.2. Роль нейромедиаторных систем мозга при синдроме дефицита внимания	18
1.2. Моделирование синдрома дефицита внимания	19
1.2.1. Общие требования к животным моделям и основные направления их разработки	19
1.2.2. Моделирование дефицита внимания при нарушении метаболических процессов в структурах мозга инвазивными вмешательствами	21
1.2.3. Использование трансгенных животных моделей	22
1.2.4. Неинвазивное моделирование синдрома дефицита внимания	24
1.3. Коррекция синдрома дефицита внимания	26
1.3.1. Немедикаментозная терапия	27
1.3.2. Медикаментозная (фармакологическая) терапия (психостимуляторы, антидепрессанты, транквилизаторы и ноотропные средства)	28
Глава 2. Материалы и методы исследований	37
2.1. Животные	37
2.2. Вещества	37
2.3. Методы	38
2.3.1. Тест «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт	38

2.3.2. Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»	40
2.3.3. Радиолигандный анализ	40
2.3.3.1. Радиолигандный анализ NMDA-рецепторов	40
2.3.3.2. Радиолигандный анализ D ₁ -рецепторов	41
2.3.3.3. Радиолигандный анализ D ₂ -рецепторов	42
2.3.3.4. Радиолигандный анализ ГАМК _B –рецепторов	43
2.3.3.5. Радиолигандный анализ mGluII-рецепторов	44
2.3.3.6. Определение концентрации белка методом Лоури	45
2.3.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией, определение содержания моноаминов и их метаболитов	45
2.3.5. Статистическая обработка результатов	46
Глава 3. Результаты	47
3.1. 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)	47
3.2. Влияние субхронического введения атомоксетина гидрохлорида на параметры поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ)	52
3.3. Влияние субхронического введения различных ноотропных препаратов на индекс внимания по отношению к объектам (ED-ratio) у субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ)	52
3.3.1. Влияние субхронического введения ноотропных препаратов рацетамовой группы на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1	52

3.3.2. Влияние субхронического введения ноотропных препаратов – производных ГАМК на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1	56
3.3.3. Влияние субхронического введения ноотропных препаратов пептидной природы на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1	59
3.3.4. Влияние субхронического введения производных адамантана на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1	60
3.3.5. Влияние субхронического введения препаратов с цереброваскулярной активностью на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1	62
3.4. Оценка нейрорецепторного профиля в структурах мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1	65
3.5. Изучение влияния ноотропных препаратов на D ₂ , ГАМК _B и mGluII- рецепторы в структурах мозга <i>ex vivo</i>	68
3.5.1. Влияние атомоксетина гидрохлорида на связывание специфических радиолигандов с D ₂ , ГАМК _B и mGluII-рецепторами в структурах мозга <i>ex vivo</i>	68
3.5.2. Влияние ноотропных препаратов на связывание [G- ³ H](-)Sulpiride с D ₂ -рецепторами префронтальной коры мышей субпопуляций CD-1 <i>ex vivo</i>	70
3.5.3. Влияние ноотропных препаратов на связывание [G- ³ H](-)Baclofen с ГАМК _B -рецепторами префронтальной коры мышей <i>ex vivo</i>	78
3.5.4. Влияние ноотропных препаратов на связывание [G- ³ H]LY354740 с mGluII-рецепторами префронтальной коры мышей <i>ex vivo</i>	86
3.6. Изучение влияния ноотропных препаратов на показатели оборота моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей субпопуляций CD-1 с различной способностью к удержанию внимания	94
Заключение	101

Выводы	112
Практические рекомендации	113
Список сокращений	114
Список литературы	116

Введение

Актуальность проблемы

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 [35, 60, 208].

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 [5, 126]. 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, атомоксетина гидрохлорид) [35, 127, 168].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность данных лекарственных средств при СДВ, их длительное использование при курсовом назначении сопряжено с выраженными побочными эффектами [35]. 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*) [206]. 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 [184, 185].

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. Устаановить 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 атомoksetин, 3 мг/кг/сутки) корректировали моделируемый дефицит внимания с различной степенью избирательности. Впервые обнаружено, что препараты-лидеры (атомoksetин, пирацетам, пантогам, пантогам актив, фенибут, семакс и оригинальное соединение ГИЖ-290) избирательно нормализуют плотность связывания дофаминовых D₂-, ГАМК_B- 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 D₂, ГАМК_B 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 жидкостной 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 D₂, ГАМК_B 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 метаболитные 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Нейрофизиология синдрома дефицита внимания

1.1.1. Функциональные связи структур мозга в поддержании внимания в норме и патологии

Внимание можно рассматривать как одну из базовых функций нервной системы, обеспечивающих адекватное целенаправленное поведение. Механизмы внимания у человека и животных основаны на функционировании специализированных мозговых регуляторных систем [56]. Существующие на сегодняшний день физиологические и нейропсихологические модели внимания основываются на многообразии результатов фундаментальных и клинических исследований регуляторных систем, в норме и при патологии различного генеза.

В работах А.Р.Лурия была предложена концепция трех организационных блоков отделов головного мозга человека. Первый блок состоит из ствола мозга, среднего мозга и таламуса, осуществляющих, главным образом, регуляцию сна и бодрствования, а также уровня активации в бодрствующем состоянии. К данному блоку относится и ретикулярная формация (РФ) – нейронная сеть в стволе мозга, функционально связанная со средним мозгом. Активирующее влияние РФ играет важную роль в изначальном отборе различных стимулов, направляемых органами чувств и спинным мозгом в вышележащие отделы ЦНС. Второй функциональный блок состоит из затылочных, височных и теменных долей коры, принимающих сенсорную информацию от таламуса. Данный блок осуществляет поэтапную переработку сенсорных данных, восприятие человеком собственного тела и предметов окружающего мира, формирование долговременной памяти и программирование действий. Третий (передний) блок включает в себя лобные доли, их моторные и премоторные отделы, отвечающие за двигательные функции, действия и речь. Стадии практически любого поведенческого или познавательного процесса (начало, изменения, удержание внимания, длительность и завершение) контролируются префронтальными участками лобных долей, но и одновременно базируются на долговременной памяти, связаны с эмоциональной составляющей работы заднего блока и лимбической системы мозга [54, 59].

В физиологической регуляции внимания можно выделить следующие стадии:

1. Реакция бдительности или ориентировки;
2. Повышение общего уровня активации;
3. Концентрация и удерживание внимания;

4. Распределение и переключение внимания между составляющими ситуации, объектами или стимулами («когнитивная подвижность»).

В нейрофизиологической регуляции внимания участвуют ствол и средний мозг, префронтальные и височно-теменные отделы коры и задействованы все структурно-функциональные блоки, описанные Лурия и коллегами [59].

Согласно системной модели, предложенной Месалам и коллегами [35, 161, 162], в условиях нормы внимание поддерживается взаимодействием двух функциональных образований – матрикса внимания и вектора внимания. В матриксе объединяются структуры, располагающиеся от ствола мозга к коре, - ретикулярная формация, срединные ядра шва, голубое пятно. Благодаря их регулирующему воздействию осуществляется выделение наиболее значимого сигнала из общего набора поступающих стимулов, поддержание уровня фокусировки внимания и его устойчивости. Вектор внимания включает в себя области неокортекса, обеспечивающие целенаправленное произвольное внимание как к объектам и процессам окружающей среды, так и к информации, ранее закреплённой в памяти. Повреждение префронтальной, заднетеменной и нижневисочной зон коры, входящих в этот функциональный вектор и обрабатывающих информацию различной модальности, выражается в спутанности, нарушении непрерывности внимания, его отвлекаемости, сложности построения логических суждений. Данные проявления в клинической картине у пациентов могут сочетаться с сенсорным, двигательным, зрительным игнорированием-снижением влияния на внимание стимулов данного характера [35, 161].

На основе теории обработки информации и использования современных методов нейровизуализации, функциональной магнитно-резонансной (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в последние годы были дополнены представления о структурной организации внимания [35, 173]. Согласно концепции, разрабатываемой Познером и коллегами с начала 1990-х годов, можно предположить существование двух систем внимания. Задняя система включает задние отделы теменной коры, зрительные бугры среднего мозга и часть таламуса. Нейрофизиологическая значимость ее работы связана прежде всего с процессами зрительной ориентации, удержания фокуса внимания в пространстве и его произвольной направленности. Передняя система анатомически базируется на отделах медиальной фронтальной доли и подключается в более сложных когнитивных процессах, связанных с усилением внимания и задачами на абстрактное, понятийное мышление.

Кроме того, на сегодняшний день предложена гипотеза о работе ряда систем (сетей) внимания, соответствующих его основным стадиям как нейрофизиологического процесса [35,

172]. Система бдительности – лобные и теменные области коры - необходима для поддержания внимания как индивидуального ответа на стимулы, состояния активности и сдерживания различных нежелательных реакций [178]. Система ориентировки, включающая в себя заднетеменную кору, подушку, ретикулярное ядро таламуса и верхнее двухолмие среднего мозга, позволяет избирательно обрабатывать массив сенсорной информации, в особенности зрительной. В процесс ориентировки также подключаются лобный центр зрения, верхние и нижние теменные извилины, связанные с процессами обнаружения и узнавания мишени в пространстве (Рисунок 1). Система управляющего контроля связана с распределением внимания, определением цели деятельности и развертыванием сложных мыслительных операций – планирования, регулярного мониторинга получаемых результатов, выявлении ошибок и способов их преодоления. В исследованиях с применением нейровизуализационных методов была обнаружена активация передней части поясной извилины, латеральной префронтальной коры и подкорковых узлов в условиях тестов на решение задач, когда необходимо выбрать осуществление определенного действия и его контроль при наличии противоречивых стимулов (тест Струпа) [35].

Следует отметить возможную важную связь сознательного поддержания внимания и функции кратковременной рабочей памяти (*short-term memory, STM*), обрабатывающей поступающие данные в настоящий момент времени. С неврологической точки зрения внимание и кратковременная рабочая память имеют общие свойства, если рассматривать внимание как состояние бдительности, при котором удерживается содержание текущих событий [35, 162]. STM приобретает значимость при решении новых задач, требующих гибкости внимания, его объема и контроля. В связи с этим кратковременная рабочая память может рассматриваться как один из возможных элементов центральной управляющей системы, связанной с функциями префронтальной коры – распределением внимания, сохранением речевой и зрительно-пространственной информации [35, 95].

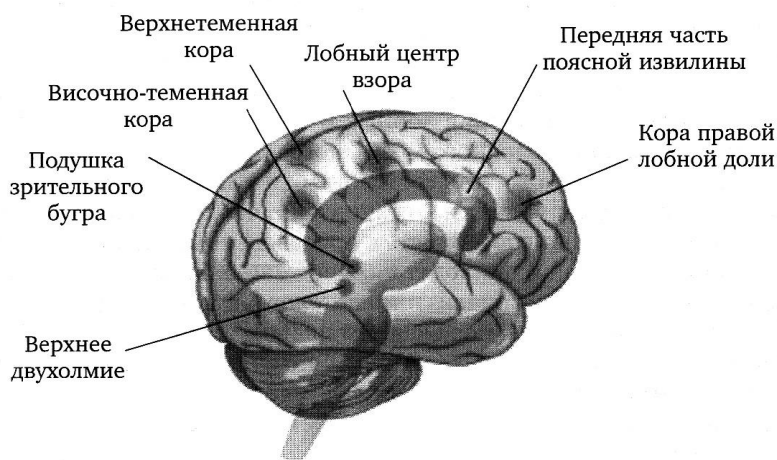


Рисунок 1. Области мозга, функционирующие в составе различных систем внимания [35]

В настоящее время возникновение патологического дефицита внимания рассматривается как нарушение такого комплекса процессов, как управляющие функции (УФ, «executive functions»). В данное обобщенное определение входит способность поддерживать поведение, направленное на последовательное достижение выбранной цели. УФ объединяют различные когнитивные процессы, но особенно важна их активация в новых условиях окружающей среды, когда наряду с ранее сформированными моделями поведения и навыками требуется их гибкость и переключение [35].

Важной анатомической основой управляющих функций служит ассоциативная кора, объединяющая задний теменной, префронтальный, височный отделы, и лобные доли больших полушарий. Область префронтальной коры является сложной функциональной системой, увеличивается в процессе филогенеза, наиболее представлена у человека и осуществляет координацию и планирование поведения, его инициацию и торможение, контроль эмоциональной сферы [35]. Области префронтальной коры образуют разнообразные возбуждающие и тормозящие связи с нижележащими структурами - таламусом, гиппокампом и стволом мозга [19]. В своем нейрофизиологическом взаимодействии с хвостатым ядром префронтальная кора формирует лобно-стриарные контуры, наиболее значимым из которых для реализации УФ является дорсолатеральный префронтальный контур [107]. При патологических изменениях в согласованной работе данных контуров и функциях лобных долей у детей и взрослых наблюдаются следующие симптомы (Таблица 1).

Таблица 1. Примеры управляющих функций (УФ) и соответствующие нарушения в клинической картине пациентов с синдромом дефицита внимания [35]

Компоненты управляющих функций	Проявления нарушений управляющих функций при СДВ-Г
Контроль внимания	Дефицит внимания
Поддерживаемое внимание	Неспособность длительно удерживать внимание
Направленное внимание	Слабость концентрации и фокусировки внимания
Игнорирование помех	Отвлекаемость
Поведенческое торможение и гибкость	Нарушения торможения и отсутствие гибкости
Торможение, способность сдерживать свои реакции	Импульсивность и гиперактивность
Обдумывание ситуации перед началом действия	Импульсивность
Переключение внимания	Трудности переключения внимания
Изменение реакций	Неспособность к коррекции своего поведения в зависимости от изменений ситуации
Регуляция поведения, направленного на достижение цели	Нарушения саморегуляции поведения
Планирование и организация	Неспособность к планированию, организации поведения
Рабочая память	Снижение рабочей памяти
Сохранение постоянства своей рабочей деятельности	Трудности доведения выполнения заданий до конца
Мониторинг своей деятельности	Неспособность к своевременной оценке своей деятельности
Самостоятельное выполнение заданий	Трудности завершения заданий без посторонней помощи
Выполнение инструкций	Неспособность к выполнению инструкций, восприятию советов и посторонней помощи
Послушание	Вызывающее поведение
Социальное сознание	Трудности в контактах с окружающими людьми
Самооценка	Снижение самооценки

В онтогенезе формирование внимания как познавательного процесса начинается в раннем возрасте в ходе созревания структур мозга и проходит следующие этапы. В первые месяцы и годы жизни первичным является непроизвольное внимание, равномерно распределяемое в отношении различных стимулов и объектов в окружающей среде и основанное на ориентировочном рефлексе (реакция «Что такое?»). Ориентировочным рефлексом, впервые охарактеризованным в работах И.П. Павлова и коллег, обозначаются внешне наблюдаемые изменения поведения, обусловленные нейрофизиологическими процессами – активацией ствола мозга, областей лобной коры, изменением паттернов ЭЭГ. По мере взросления, усложнения поведенческих реакций и накопления опыта взаимодействия с окружающим миром формируется произвольное внимание, характеризующееся длительностью фокусировки на приоритетном объекте, процессе или задаче [59].

Как нейробиологическое расстройство, СДВ в настоящее время рассматривается как результат задержки нормального формирования мозговых структур, связанных между собой и регулирующих процессы торможения, самоконтроля поведения [35]. Ранее данное расстройство считалось проявлением минимальной мозговой дисфункции, возникавшим при органическом повреждении структур головного мозга, их уязвимости и процессов физиологического созревания. Немаловажная роль отводилась и перинатальной патологии во внутриутробном периоде и раннем неонатальном периоде жизни как триггеру развития СДВ [18, 79]. Под действием данных факторов происходило изменение функционирования ассоциативной и префронтальной зон коры, подкорковых образований мозга (базальных ганглиев, таламуса, стриатума), а также мозжечка, отвечающих за контроль внимания и организацию поведения [98]. На сегодняшний день исследования, включающие методы нейровизуализации и фМРТ, подтверждают наличие минимальных органических структурных дефектов у пациентов с дефицитом внимания другие признаки морфофункциональной незрелости, отклонения от нормального взаимодействия коры и подкорковых структур. Оценка корреляции симптомов дефицита внимания и анатомических показателей коры головного мозга в префронтальных областях также выявила преимущественное уменьшение толщины ее коры. При этом у пациентов с худшими клиническими проявлениями регистрировалась наименьшая толщина коры в левой медиальной префронтальной области и нарушения мозговой гемодинамики различного характера, преимущественно в вертебрально-базиллярном бассейне [35, 58, 191]. В исследованиях по структурной визуализации было показано снижение общего мозговой обмен глюкозы на 8% у пациентов с дефицитом внимания по сравнению с измерениями контрольной группы [212].

Нарушение внимания диагностируется практически при любом виде психопатологии, может быть первичным и вторичным. Синдром дефицита внимания интенсивно исследуется в детской и взрослой психиатрии. Установлено, что данное расстройство чаще встречается у лиц мужского пола и сохраняется, трансформируясь с годами, среди 20-35 % пациентов подросткового и взрослого возраста [27, 35, 208, 211]. Для постановки корректного диагноза и оказания комплексной помощи, определяющей дальнейший прогноз заболевания, качество жизни пациентов, в настоящее время разработаны клинические критерии, отраженные в профильных руководствах. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) синдром дефицита внимания представлен отдельным диагнозом (код 6A05), включающим 5 подтипов [57]. В классификации Американской психиатрической ассоциации (DSM-V) выделены 3 основных варианта данного заболевания [120]. Общим свойством клинических случаев синдрома дефицита внимания у пациентов разного возраста является длительное (от 6 месяцев и более) наблюдение специалистом в различных ситуациях большинства диагностических критериев. Могут быть выделены следующие основные варианты проявления СДВ [35]:

1. Комбинированный, сочетающий в себе дефицит внимания, гиперактивность и импульсивность;
2. С преимущественным преобладанием невнимательности, без проявления нарушений двигательной активности и импульсивности;
3. С преобладанием гиперактивности и импульсивности.

1.1.2. Роль нейромедиаторных систем мозга при синдроме дефицита внимания

Внимание является сложным нейрофизиологическим процессом, в реализации которого на биохимическом уровне участвуют различные нейромедиаторные системы головного мозга.

С точки зрения биохимической гипотезы, наиболее вероятной причиной патологии внимания являются нарушения процессов обмена катехоламинов, в первую очередь дофамина и норадреналина. Развивающиеся вследствие этого изменения различных звеньев синаптической передачи приводят к дестабилизации связей между лобными долями и подкорковыми структурами и результирующему проявлению симптомов СДВ. Механизмы действия лекарственных средств, демонстрирующих свою эффективность в медикаментозной терапии дефицита внимания, основываются на усилении высвобождения катехоламинов (дофамина, норадреналина и серотонина) и ингибировании их обратного захвата в синаптических терминалах. Психостимуляторы и селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов

увеличивают биодоступность нейромедиаторов в синаптических окончаниях и облегчают проведение нервного импульса на уровне синапсов в условиях патологии [115]. Также дофамин модулирует поток возбуждающих сигналов к префронтальным областям поясной извилины и снижает избыточную нейрональную активность. В современных патогенетических концепциях дефицит внимания рассматривается как сочетание нарушений в заднемозговой системе внимания, с локальным преобладанием в ней норадренергической регуляции в норме, и дисфункцией дофаминергических процессов в переднемозговой системе внимания. Следствием ослабления дофаминергического влияния в нейрохимических процессах в компетентных структурах головного мозга по итогу могут являться расстройства поведенческого спектра и самоконтроля [29].

1.2. Моделирование синдрома дефицита внимания

1.2.1. Общие требования к животным моделям и основные направления их разработки

В современной фармакологии обязательным этапом поиска нового лекарственного средства и оценки его эффектов является использование животных моделей. В частности, важным становится изучение поведения лабораторных животных при исследовании таких разнообразных психоэмоциональных расстройств, как тревожная депрессия, сниженная коммуникативность, агрессивность, нарушение когнитивных процессов. В целом же объединение результатов фундаментальных и прикладных фармакологических, генетических, биохимических исследований позволяют понять природу психопатологии у человека [158].

Животные модели как инструмент исследовательской работы в медицине имеют ряд важных практических преимуществ [176, 183, 199, 206], к которым можно отнести:

1. Животные имеют проще устроенную нервную систему.
2. Поведение животных легче интерпретировать.
3. Животные имеют не только более однородную генетику, но и могут служить основой для создания разнообразных линий, отражающих возможную связь генотипа и симптомов исследуемой патологии.
4. Экспериментальные условия среды легко контролируемы и изменяемы при необходимости.

5. Исследователям доступно большое разнообразие физиологических, поведенческих, биохимических, клеточных, фармакологических и токсикологических вмешательств.

6. Достаточное количество особей в группах позволяет быстро получить статистически значимый результат.

Важным свойством экспериментальной модели является валидность – возможность ее использования для корректного моделирования соответствующей патологии. В экспериментальных исследованиях различают следующие основные типы валидности [63, 196, 206, 209]:

1. Конструктивную валидность (construct validity), определяющую сходство патогенетических механизмов, наблюдаемых в рамках используемой модели, и изучаемого заболевания;
2. Предиктивную валидность (predictive validity), связанную с эффективностью действия эталонных препаратов сравнения, используемых в клинике при фармакологической терапии у пациентов с данной патологией, при ее экспериментальном моделировании;
3. Симптоматическую валидность (face validity), отражающую симптомокомплекс, обнаруживаемый у подопытных животных в рамках используемой модели, и степень его соответствия клинической картине заболевания.

Современные стратегии разработки животных моделей для поиска лекарственных средств в соответствии с вышеуказанными критериями валидности можно разделить на следующие основные группы [206]:

1. Моделирование патологии за счет поражения тех или иных мозговых структур активными инвазивными вмешательствами.
2. Использование молекулярно-генетических методов для получения трансгенных животных моделей.
3. Селекция и последующее использование животных, демонстрирующих как отдельные поведенческие характеристики, так и их сочетание в комплексе симптомов изучаемого заболевания.

Состояние дефицита внимания, как мультифакторная патология, имеет в своей основе различные механизмы формирования и при его экспериментальном изучении используется ряд моделей, в разной мере отражающих патогенез данного заболевания и характерные симптомы – невнимательность, импульсивность и гиперактивность.

1.2.2. Моделирование дефицита внимания при нарушении метаболических процессов в структурах мозга инвазивными вмешательствами

В основе данной экспериментальной группы моделей СДВ лежит направленное нарушение нормального функционирования различных звеньев внимания с помощью фармакологических и токсикологических агентов [181]. Как правило, применение подобных повреждающих инструментов при беременности и раннем периоде развития у лабораторных животных приводит к заметным проявлениям симптомов дефицита внимания по мере взросления. Так, в работе Hausknecht и коллег было показано, что крысы, получавшие пренатально этанол, демонстрировали недостаточность внимания, сходную с пациентами детского возраста с СДВ и фетальным алкогольным синдромом [138]. Пренатальное введение никотина мышам оказывает тератогенное действие и увеличивает локомоторную активность у потомства [170]. Использование полихлорбифенилов как токсикологических агентов в периоде полового созревания у крыс приводило к развитию гиперактивности и импульсивности у взрослых животных, имитирующих подобные симптомы у пациентов с патологией внимания [101].

Состояние дефицита внимания и других сопутствующих проявлений моделируется в эксперименте также с помощью селективного поражения структур мозга нейротоксинами. К основным нейротоксическим моделям относятся: введение 6-гидроксидофамина (6-OHDA), токсина DSP4 (N-(2-chloroethyl)-Nethyl-2-bromobenzylamine) и модель неонатальной аноксии [145]. У неонатальных грызунов введение 6-гидроксидофамина приводит к гиперактивности и снижению способности к обучению в задачах по пространственной ориентировке, что сохраняется до взрослого состояния [117, 118]. Дозозависимое использование токсина DSP4 при введении вызывает дегенерацию терминалей голубого пятна и вносит серьезные изменения в функциональный баланс норадреналиновой и дофаминовой систем мозга, особенно в областях префронтальной коры [193, 194]. При острой экспериментальной аноксии в стриатуме, мозжечке и черной субстанции у подопытных неонатальных крыс регистрируются разнонаправленные изменения в показателях метаболизма основных катехоламинов, связанных с функцией внимания – возрастает скорость оборота дофамина и серотонина, снижается их базовое содержание и высвобождение [119]. Примечательным является также увеличение уровня мРНК дофаминовых рецепторов D1- и D2-подтипов и тирозингидроксилазы в структурах мозга, что может служить возможной компенсаторной реакцией нейронов на сниженный синтез дофамина [135].

1.2.3. Использование трансгенных животных моделей

За последние десятилетия внедрение в фармакологические исследования манипуляций с различными генами-кандидатами позволило расширить список потенциальных мишеней в патогенезе и терапии дефицита внимания. Основные экспериментальные разработки в данной группе животных моделей направлены на изменение/прекращение нормального функционирования компонентов моноаминергических систем мозга и получение результатов, приближенных к выявленным среди больных в популяционно-генетических исследованиях. Генетически модифицированные животные представляют собой перспективный исследовательский инструмент фармакологической науки в направлении «ген-мишень-симптомы заболевания», несмотря на трудоемкость разведения и зачастую ослабленную жизнеспособность.

Патологическое состояние дефицита внимания является комплексным результатом нарушения экспрессии разнообразных семейств генов, кодирующих рецепторы, белки-транспортёры, ферменты синтеза и утилизации дофамина, норадреналина и серотонина [92, 127]. Наиболее распространенной моделью в данной группе являются грызуны, нокаутные по гену белка DAT [124, 151, 153]. Данный белок является представителем семейства Na^+/Cl^- -зависимых транспортёров, локализуется преимущественно на мембранах сомы и пресинаптических окончаниях дофаминовых нейронов в ЦНС и может служить их селективным маркером. Важнейшая функция DAT - обратный захват высвободившегося дофамина и перенос его молекул в цитозоль – обеспечивает поддержание физиологической концентрации нейротрансмиттера для контроля локомоции, обучения, оперативной памяти и эмоциональных состояний [113]. DAT-нокаутные мыши (DAT-KO) характеризуются высокими показателями внеклеточного дофамина в стриатуме и прилежащем ядре, его сниженным физическим высвобождением в синапсах и фенотипически демонстрируют высокие уровни спонтанной активности по сравнению с мышами дикого типа [192]. По мнению Russell [181], гиперактивность DAT-KO грызунов может быть связана с нарушенным ответом D1- и D2-рецепторов дофамина в процессах синаптической пластичности (долговременной потенциации и депрессии, LTP и LTD), их необходимым участием в формировании целенаправленного поведения и ассоциативного обучения. Интересно также отметить, что в DAT-нокаутной модели нарушения памяти, обучения и повышенная двигательная активность в новой окружающей среде нормализуются не только при действии амфетаминов, но и серотонинергических препаратов (флуоксетина, агониста 5-HT-рецепторов quipazine,

прекурсоров серотонина). Таким образом, полученные экспериментальные данные могут указывать и на модулирующие эффекты психостимуляторов посредством серотонинергической системы и взаимосвязи катехоламинов в патогенезе СДВ [131].

Другим примером генетически обусловленной дисрегуляции системы катехоламиновых нейромедиаторов является модель с использованием мутантной линии *Colomba mouse* [92]. Вследствие делеции гена, кодирующего синаптосомальный белок SNAP-25, у мышей, гетерозиготных по данному аллелю (*Cm/+*), отмечается значительное снижение экспрессии данного белка. В своем функционировании SNAP-25, вместе с синтаксином и другими белками, обеспечивает процесс формирования везикул нейромедиаторов в пресинаптических окончаниях, экзоцитоза и транспорта субъединиц различных рецепторных комплексов [140]. Снижение уровня белка SNAP-25 приводит к биохимическим изменениям оборота катехоламинов в областях мозга грызунов, связанных преимущественно с двигательной активностью. В стриатуме и прилежащем ядре вместе с одновременным уменьшением утилизации дофамина, его метаболитов (ГБК и ДОФУК), возрастает концентрация норадреналина (до 40 %); в норадренергических нейронах голубого пятна - уровень мРНК тирозингидроксилазы, одного из ключевых ферментов метаболизма ДА и НА [141, 142]. В связи с этим гиперактивность, импульсивность и нарушенная способность к контролю поведения в тестах с отложенным подкреплением [109], проявляемые линией *Colomba mouse*, предположительно имеют в своей основе описанные выше нейрхимические нарушения.

Спонтанно гипертензивные крысы (*spontaneously hypertensive rat, SHR*) – другая широко изученная генетическая модель СДВ. Данная линия, характеризующаяся артериальной гипертензией во взрослом возрасте, была выведена на основе инбридинга крыс *Wistar-Kyoto (WKY)*, в настоящее время признанных экспериментальным контролем к ней [169, 146]. Крысы SHR обладают рядом необходимых поведенческих характеристик, которые позволяют рассматривать этих животных как модель синдрома дефицита внимания [160]. К ним относятся сниженная способность удерживать внимание в тестах на визуальное различение [182], гиперактивность и импульсивность в экспериментах с отложенным вознаграждением [183]. По данным работ Vendruscolo и коллег, SHR могут рассматриваться и как вероятная модель злоупотребления лекарственными веществами, что достаточно часто встречается среди расстройств, коморбидных дефициту внимания [201]. Перечисленные генетически обусловленные компоненты поведения хорошо соответствуют симптомам синдрома дефицита внимания, выявляемым при диагностике у пациентов разного возраста. Также у животных данной инбредной линии обнаружена мутация гена белка-транспортера DAT, приводящая к

снижению обратного захвата ДА, усилению его метаболизма в префронтальной коре [152, 180]. Поведенческие и нейрохимические особенности SHR сопровождаются структурными отклонениями в ЦНС по сравнению с контролем WKY – уменьшением объема мозга в целом, префронтальной и затылочной областей коры, гиппокампа, увеличенным объемом мозговых желудочков [100, 181]. Однако следует отметить, что несмотря на удовлетворительное сочетание различных показателей патологии внимания у SHR крыс, использование данной модели в достаточной мере зависит от выбора поведенческого теста и животных контрольной линии [91, 96].

1.2.4. Неинвазивное моделирование синдрома дефицита внимания

Третье направление моделирования предполагает, что симптомы СДВ присутствуют в той или иной степени в природной популяции. Поэтому целесообразно использовать гетерогенную группу животных, чтобы неинвазивно исследовать действие препаратов [206]. Данный экспериментальный подход основывается на врожденных особенностях поведения грызунов, реакции на новизну в незнакомой окружающей среде и обозначается как поведенческие модели («behavioral models»).

Одним из вариантов этой группы методов является тест времени реакции на 5-последовательный выбор (5-choice serial reaction time test, 5-CSRT) [129]. Животным, подвергнутым предварительной пищевой депривации в течение 16 часов, предлагают оценивать и запоминать появление светового стимула в одном из 5 отсеков установки. Выбор правильного отсека сопровождается положительным пищевым подкреплением. Малая продолжительность светового сигнала и необходимый пищевой стимул позволяют оценить такие проявления СДВ, как рассеянность внимания и импульсивность в поиске еды. Крысы, проявлявшие дефицит внимания и преждевременные попытки поиска подкрепления, демонстрировали менее 60% корректных результатов в тесте 5-CSRT и улучшали эти показатели после введения малых доз метилфенидата [177]. По мнению Robinson и коллег, данный тест позволяет идентифицировать в общей популяции грызунов особей с дефицитом избирательного внимания, сочетающимся с импульсивностью [179].

Тест времени реакции на стоп-сигнал (Stop-signal reaction time test, SSRT) применяется для оценки импульсивности с точки зрения способности сдерживать уже начатый двигательный ответ. Методически он представляет собой комбинацию сигналов действия, вызывающих ответ, и дальнейших сигналов остановки, требующих ингибирования. Сниженная способность животного остановиться или ее отсутствие являются проявлением повышенной

импульсивности [210]. Время реакции подопытных грызунов на стоп-сигнал коррелирует с концентрацией норадреналина в тканях мозга. В экспериментах Eagle и сотрудников было установлено, что применение стимуляторов и атомoksetина снижает импульсивность [122]. Это позволяет рекомендовать использование SSRT в исследованиях терапевтических агентов на животных.

Одним из характерных проявлений дефицита внимания является повышенная отвлекаемость и реакция на новизну стимулов в обстановке, окружающей больных с СДВ. Данный элемент патофизиологии поведения может быть оценен в тесте распознавания объекта (Object recognition task, ORT). Метод основан на естественном свойстве грызунов изучать новое, используется для исследования внимания, измеряет способность животного обнаруживать изменение во внешних характеристиках объекта или в его расположении в пространстве [149]. Выполнение исследовательской задачи не требует внешней мотивации и вознаграждения [90]. Корректное поведение животного в тесте требует ситуационного вовлечения различных структур мозга, таких как периренальная и медиальная области префронтальной коры, таламус и гиппокамп [204], которые участвуют в обработке зрительной информации, формировании памяти, ассоциаций и консолидации информации [97]. Как свидетельствуют результаты, полученные в экспериментальных исследованиях с использованием инбредных и трансгенных линий грызунов с дефицитом внимания, отклонения в нормальном функционировании данных отделов мозга ухудшают результаты ORT и корректируются применением атомoksetина [176].

Экспериментальные методы моделирования на основе лабиринтов сочетают в себе малую инвазивность, простоту выполнения экспериментов и возможность оценивать различные аспекты поведения животных. Данные модели считаются наиболее адекватными при изучении поведения лабораторных грызунов, поскольку обстановка при проведении экспериментов сходна с естественными условиями обитания животных. Примером подобного теста является «закрытый крестообразный лабиринт» (ЗКЛ). Тест базируется на нативном профиле исследовательского поведения животных. По своим показателям данный тест позволяет одновременно оценивать в эксперименте разнообразие эффектов в спектре возможного действия изучаемых веществ (психостимулирующее, седативное, транквилизирующее и ноотропное). Для его выполнения не требуется предварительное обучение животных, при этом оценивается реакция на новизну окружающей среды и ориентировочное поведение в ней, что является важным компонентом когнитивных процессов [48]. Длина первого цикла патрулирования в установке включает в себя число заходов в ее отсеки, совершенных грызуном

для обследования лабиринта, когда животное побывает во всех 4 отсеках лабиринта минимум однократно [186]. Большое количество циклов патрулирования иллюстрирует эффективное исследование пространства лабиринта. Данный параметр теста, как и общее количество циклов патрулирования за время эксперимента, коррелируют с наличием ноотропной активности у лекарственных средств [12].

Латентный период перед первым визитом в боковой отсек, как и его продолжительность, характеризуют уровень тревожности животного в новой обстановке. Общее время в центральном и боковых отсеках лабиринта связано с уровнем локомоции животных и интенсивностью обследования ими новой среды. Данные поведенческие параметры могут быть использованы для оценки психостимулирующего и седативного действия изучаемых веществ [186].

В дополненном варианте данный метод - «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) - позволяет осуществлять поведенческое фенотипирование лабораторных грызунов с различным природным уровнем внимания к объектам в окружающей среде [184, 185]. Предложенный авторами новый параметр ED-ratio (индекс внимания) основан на соотношении времени, проведенным животными в обогащенных, содержащих объекты, рукавах, ко времени в пустых рукавах установки и выражается в условных единицах. В предварительных экспериментах с использованием аутбредных мышей CD-1 в общей популяции были выявлены нативные фенотипы грызунов, различающихся показателями ED-ratio [45, 184]. Субхроническое введение атомоксетина, селективного ингибитора обратного захвата норадреналина, применяемого для терапии пациентов с СДВ, приводило к улучшению индекса внимания у исходно дефицитарных животных, не затрагивая другие параметры поведения в тесте. Сходные результаты были получены и в работе с использованием спонтанно гипертензивных крыс SHR, являющихся валидированной моделью в скрининговых экспериментальных исследованиях по СДВ [185]. Это позволяет сделать предположение о перспективности использования ЗОКЛ в поиске новых лекарственных средств и его соответствии основным критериям для животных моделей в фармакологии.

1.3. Коррекция синдрома дефицита внимания

Согласно совокупности данных медико-биологических исследований, синдром дефицита внимания является сложным поведенческим расстройством и разработка схемы его коррекции возможна при сочетании усилий исследователей в области фармакологии, нейрофизиологии, психологии и педагогики. В настоящее время общепринятой является концепция расширенного

терапевтического подхода, подразумевающая расширение влияния лечения за границы основных клинических симптомов и улучшения показателей качества жизни [35]. Центральное место в ней занимает обращение к социальным и психологическим потребностям пациентов на этапе постановки диагноза, планирования различных видов терапии и наблюдения за динамикой их состояния. Необходимо отметить, что достижение наиболее оптимальных результатов на практике возможно именно при сочетании немедикаментозных и медикаментозных методов лечения и индивидуальной программы помощи [50].

1.3.1. Немедикаментозная терапия

Данное направление объединяет разнообразные методы модификации поведения, психотерапии, педагогической и нейропсихологической коррекции [7]. Патология внимания зачастую сопровождается девиантным поведением, поэтому целенаправленное и длительное воспитание у ребенка социально поощряемых действий является значимым. Важнейшую роль для пациентов играют социально-экономические условия и психологическая среда, в которой они развиваются и формируются [66]. Их ухудшение создает повышенную психологическую нагрузку и закрепляет патологическое состояние. Необходимой составляющей частью немедикаментозной коррекции является выработка стратегии действий родителей и родственников пациентов с дефицитом внимания, в целом обозначаемые как тренинг компетентности. В рамках данного процесса должно происходить постоянное обучение ближайшего окружения больных СДВ и замена неэффективных способов взаимодействия с ними на более эффективные [88]. В целом же поведенческая терапия при дефиците внимания и сопутствующих проявлениях должна быть направлена на улучшение межличностных отношений в семье, рабочем коллективе, развивать взаимодействие участников в них и устранять эмоциональные расстройства [1].

Примечательными примерами терапии, основанной на изменении нейрофизиологических процессов, являются методы биологической обратной связи и транскраниальной микрополяризации [15]. Согласно экспериментальной концепции биологической обратной связи (БОС), состоянию нормального функционирования головного мозга и его отклонениям сопутствуют различные сочетания ритмов ЭЭГ. Состояния дефицита внимания отмечаются при редуцированном альфа-ритме частотой 12-14 Гц и бета-ритме частотой 14-20 Гц [93, 147]. В ходе прохождения комплексной программы, включающей в себя аутогенную тренировку, элементы визуализации основных ритмов ЭЭГ и показателей работы систем органов, пациенты постепенно обучаются регулировать свое состояние и поведение [51,

159]. При физиотерапевтическом применении транскраниальной микрополяризации (ТКМП) происходит воздействие токов малой силы (до 1 мА) на корковые структуры мозга через электроды [38]. В исследованиях Чутко с соавторами были получены результаты, свидетельствующие об успешном использовании ТКМП в восстановительной терапии СДВ [87]. Улучшение показателей внимания, снижение двигательной активности и импульсивности было сопоставимо с назначенной традиционной фармакологической терапией и были довольно продолжительными. В работе Глускиной и коллег, посвященной изучению влияния микрополяризации на эффективность реабилитации детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, также была выявлена нормализация клинических показателей. Изменение основных патологических симптомов происходило в течение 3 месяцев применения ТКМП, терапевтический эффект метода продолжал усиливаться в интервале 6-9 месяцев [16]. Преимуществами данных физиотерапевтических методов является малая инвазивность, простота выполнения в стационаре и отсутствие выраженных побочных эффектов, что важно при длительном курсе коррекции СДВ.

1.3.2. Медикаментозная (фармакологическая) терапия

Лекарственная терапия позволяет достичь положительных результатов в лечении различных форм дефицита внимания, и ее применение является успешным в комплексе с методами поведенческой коррекции. Как было показано в различных зарубежных и отечественных исследованиях, терапевтический курс может быть достаточно продолжительным по времени и улучшения состояния пациентов отмечаются с 3-го месяца [27, 30, 32]. Это клиническое наблюдение необходимо принимать во внимание при назначении лечения и соотношении пользы/риска групп лекарственных препаратов. Подбор соответствующей схемы лечения должен осуществляться специалистом с достаточной квалификацией, с учетом индивидуальных особенностей пациента и изменением возрастной динамики СДВ.

Сложность рационального выбора медикаментозной терапии дефицита внимания обусловлена тем, что данная патология имеет множество причин своего возникновения. В настоящее время в практике лечения СДВ используются препараты со следующей направленностью действия [23, 35]:

- 1) Психостимуляторы (амфетамин, метилфенидат и их производные)
- 2) Группа атомоксетина (non-stimulants, в том числе и гуанфацин, клонидин)
- 3) Антидепрессанты различных поколений

- 4) Нейролептики
- 5) Биологически активные добавки и нутриенты
- 6) Ноотропные средства

Применение психостимулирующих препаратов для коррекции патологии внимания и двигательной расторможенности широко используется в зарубежной клинической практике с 1940-х годов и на сегодняшний день входит в классические протоколы ведения пациентов с СДВ [20]. Эффективность данной группы лекарств обусловлена способностью улучшать когнитивные функции, связанные с работой префронтальной коры, и регулировать фронто-стриарные взаимодействия [195]. Согласно гипотезе о дисфункции дофаминергической и норадренергической систем в префронтальной коре и стриатуме, снижение концентраций внеклеточного дофамина и норадреналина играет важную роль в патогенезе дефицита внимания [139, 207].

По своему механизму действия метилфенидат является блокатором белков-переносчиков ДА и НА. Его прямое взаимодействие с транспортерами DAT и NET приводит к увеличению содержания ДА и НА в синаптической щели, их оптимальному связыванию со специфическими рецепторами [188]. Фармакодинамика метилфенидата дополняется его свойствами агониста 5-НТ_{1А} рецепторов и влиянием на экспрессию синаптосомального белка VMAT-2 (vesicular monoamine transporter 2), отвечающего за высвобождение ДА из нейронального цитоплазматического депо [157, 187]. Амфетамин, как и метилфенидат, по своему механизму действия ингибирует транспортеры ДА и НА., а также вызывает снижение активности фермента моноаминоксидазы (МАО), осуществляющего катаболизм катехоламинов [163]. Этот психостимулятор усиливает общий мозговой кровоток, что может быть связано с увеличением концентрации ДА в ЦНС [190]. Благодаря своему механизму действия психостимуляторы проявляют положительный терапевтический эффект в условиях нарушений обмена катехоламинов в структурах мозга при дефиците внимания [126]. Однако их применение в течение длительного периода времени сопряжено с рядом побочных эффектов, таких как колебания артериального давления, бессонница, головные боли, лицевые тики, снижение аппетита и задержка роста в детском возрасте [35, 134, 143]. Официально на территории Российской Федерации данные лекарственные препараты не зарегистрированы.

Эффективным препаратом, входящим в «первую линию» схем терапии дефицита внимания, является атомoksetина гидрохлорид (бензопропаламин, Стратерра). Данный препарат показал достоверную клиническую эффективность в зарубежных и российских исследованиях у пациентов с СДВ различного возраста [28, 114, 137]. При курсовом

применении атомоксетина отмечается отсутствие негативных проявлений, присущих классическим психостимуляторам, и его назначение возможно в случаях дефицита внимания, осложненного конфликтным поведением, тиками, тревожным расстройством и злоупотреблением психоактивными веществами [37, 61]. По своему механизму действия атомоксетин относится к группе ингибиторов синаптических белков-переносчиков катехоламинов (DAT, NET и SERT) и способен связываться с ними с различной степенью избирательности, проявляя наибольшее сродство к транспортеру норадреналина [123]. При угнетении препаратом функции обратного захвата норадреналина происходит также и одновременное увеличение концентрации дофамина в области префронтальной коры, где данные нейромедиаторы переносятся в синаптические окончания с использованием общего транспортного пути [110]. Атомоксетин обладает благоприятным корректирующим действием на показатели поведения и внимания у людей разного возраста с СДВ, малым потенциалом злоупотребления и передозировки, не требует применения лекарственных форм пролонгированного действия по сравнению с психостимуляторами. Реализация фармакологических эффектов атомоксетина может проявляться, начиная с первого месяца лечения, и имеет в последующем накопительный характер [35].

Вследствие длительной регулярной терапии дефицита внимания и коморбидных ему расстройств зачастую возникает необходимость замены лекарственных препаратов и их дозировки. Назначение антидепрессантов профильными специалистами рассматривается в случае отсутствия положительных результатов при использовании психостимуляторов их плохой переносимости. Для лечения СДВ применяют такие антидепрессанты, как имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, нортриптилин, бупропион, сертралин, пароксетин и флуоксетин [15, 103]. Их эффективность обуславливается направленным действием на системы катехоламинов – дофамина, норадреналина, серотонина. Наибольшее распространение в отечественной врачебной практике получил амитриптилин, относящийся к трициклическим антидепрессантам, ингибирующим обратный захват нейрогенных аминов. Значимое улучшение состояния отмечается у 60 % пациентов, в том числе и детского возраста [60]. Положительные результаты по нормализации эмоционального статуса, внимания, двигательной активности и работоспособности были выявлены в клиническом исследовании эффективности феварина и сертралина, сочетающих в своем спектре активирующее и антидепрессивное действие [17].

Применение нейролептиков при СДВ является допустимым при наличии у ребенка или взрослого в анамнезе таких симптомов, как гиперкинезия и импульсивность, вследствие их направленности действия на коррекцию двигательных нарушений различного генеза. К числу

таких препаратов относятся тиоридазин (сонапакс), перициазин (неулептил), сульпирид (эглонил). В последнее время дополнительно рассматривается эффективность назначения рисперидона (рисполепта). Обладая способностью блокировать D₂-дофаминовые, 5HT₂-серотониновые и в меньшей степени α₂ адренорецепторы, рисперидон при курсовом приеме в малых дозах вызывает уменьшение двигательной активности и агрессивного поведения у детей с СДВ [14, 15]. Однако перечисленные нейролептики, несмотря на их более мягкий характер действия по сравнению с антипсихотиками группы бутирофенона и фенотиазина, и затормаживают когнитивные процессы, в том числе и внимание [35].

В составе комплексной фармакотерапии различных форм дефицита внимания как дополнение также назначаются поддерживающие курсы биологически активных добавок (поливитамины, омега-3-ненасыщенные жирные кислоты) и микронутриентов (Магне В6, йодированные продукты). В исследованиях, проведенных отечественными специалистами, оценивалось изменение динамики клинических показателей СДВ на фоне приема поливитаминных комплексов нейромультивит и алвитил. Согласно полученным результатам, у более чем половины пациентов отмечалась нормализация двигательного тонуса, качества сна и работоспособности [22, 85]. Включение в схему лечения на длительной основе полиненасыщенных жирных кислот способствовало улучшению навыков письма, переключения внимания при обучении у детей с СДВ и сопутствующими явлениями – дисграфией и дислексией [24]. Применение комбинированного препарата Магне В6, ранее показавшего положительные результаты при включении его в фармакологическую терапию вегетососудистой дистонии и астенических состояний, приводило к значительным улучшениям показателей тестов на внимание, психологической устойчивости и целенаправленности действий у детей дошкольного и школьного возраста. При проведении повторных ЭЭГ-исследований в компетентных областях мозга регистрировалось исчезновение участков патологической пароксизмальной и билатерально-синхронной активности [62]. Благодаря клинико-эпидемиологическим исследованиям также была установлена взаимосвязь дефицита йода и особенностей протекания синдрома дефицита внимания преимущественно без гиперактивности импульсивности, с задержкой умственного развития [25]. Возможным патогенетическим механизмом в формировании данных отклонений является нарушение выработки тиреоидных гормонов и их важной роли в детском возрасте, критически важном для адекватного становления работы структур мозга, отвечающих за внимание и интеллект.

В отечественной психиатрии, педиатрии и неврологии широкое применение ноотропов оправдано успешным практическим опытом, их воздействием с менее выраженными в

сравнении с психостимуляторами побочными эффектами и возможностью выбора из препаратов с разнообразным спектром активности [11]. Согласно рекомендательной информации, опубликованной в Федеральном руководстве по детской неврологии [23], ноотропные средства для коррекции дефицита внимания и сопутствующих ему расстройств можно разделить на следующие группы:

- 1) Пептидные препараты (церебролизин, кортексин, семакс)
- 2) Производные витаминов (пиритинол)
- 3) Производные ГАМК (пантогам, пантогам актив, фенибут)
- 4) Рацетамы (пирацетам)
- 5) Белковые препараты (тенотен детский)

Терапевтический эффект церебролизина и кортексина обусловлен высокой концентрацией фракций природных пептидных регуляторов с различным молекулярным весом [36, 52]. Благодаря содержанию биологически активных аминокислот, препараты способны оказывать оптимизирующее влияние на процессы метаболизма в нервной ткани, повышать эффективность энергетического обмена и синтеза нейромедиаторов, в частности ГАМК, дофамина и серотонина [14, 15]. В клинических исследованиях с применением церебролизина было показано достоверное улучшение состояния у 70,0% пациентов с идиопатической формой СДВ и у 86,7% - с резидуально-органической формой заболевания [86].

Семакс является оригинальным отечественным препаратом пептидной природы с широким спектром показаний к применению и разработан как аналог фрагмента АКТГ 4–10 (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), со стабилизирующей группой в своей структуре (Рисунок 2).

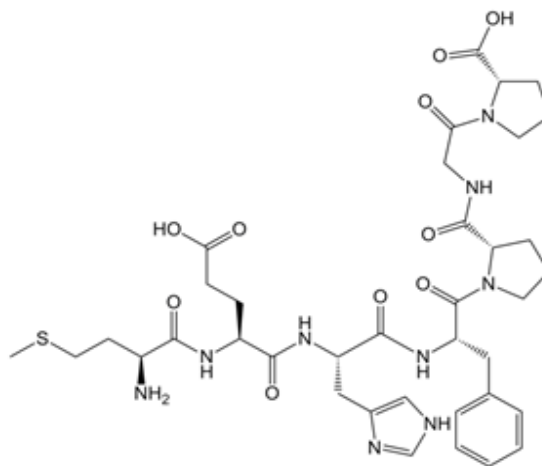


Рисунок 2. Химическая формула семакса

Возможным механизмом действия семакса как регуляторного пептида является модуляция процессов клеточного метаболизма в лимбической системе посредством связывания со специфическими мелакортиновыми рецепторами, увеличение выработки цАМФ и экспрессии ростовых факторов в нервной ткани [21]. Как лекарственное средство для продолжительной терапии, рекомендуемой при различных формах дефицита внимания, семакс обладает рядом важных преимуществ, таких как отсутствие гормональной активности и побочных реакций, аллергических и иммунотоксических эффектов, физического и психического привыкания. В клинических исследованиях по оценке терапевтических эффектов семакса при минимальной мозговой дисфункции и СДВ было показано его большее положительное влияние на характеристики поведения, моторики, внимания и памяти, показатели ЭЭГ по сравнению с пирacetамом [65].

Значимая эффективность и клиническая безопасность в педиатрической практике были продемонстрированы пиритинолом (энцефаболом), представляющим собой производное пиридоксина (витамина В6) (Рисунок 3).

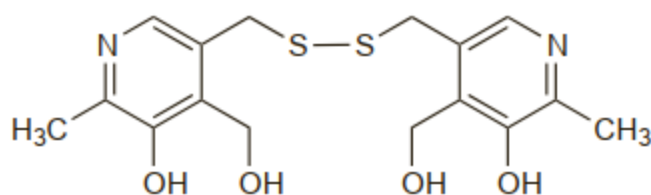


Рисунок 3. Химическая формула пиритинола

По своему основному механизму действия данный ноотроп является антиоксидантом и нейропротектором, способным стабилизировать мембраны нейронов, улучшать анаболические процессы в нервной ткани в условиях стресса и гипоксии. Стимулирующее влияние на холинергическую систему и иннервацию в ЦНС приближает его к ноотропам группы рацетамов. В экспериментальных исследованиях по применению пиритинола среди пациентов с когнитивными нарушениями, в том числе дефицитом внимания, сочетающимся с эпилепсией, были подтверждены его положительные эффекты в дополнение к назначенной терапии антиконвульсантами [30].

В группу средств, являющихся производными нейромедиатора ГАМК (γ -аминомасляной кислоты), входят пантогам, пантогам актив и фенибут. По своей химической структуре пантогам является D-изомером кальциевой соли гомопантотеновой кислоты, в которой β -

аланин замещен на ГАМК. Пантогам актив представляет собой дополненный L-изомером рацемат (рац-гопантенная/D-, L-гопантенная кислота) (Рисунок 4).

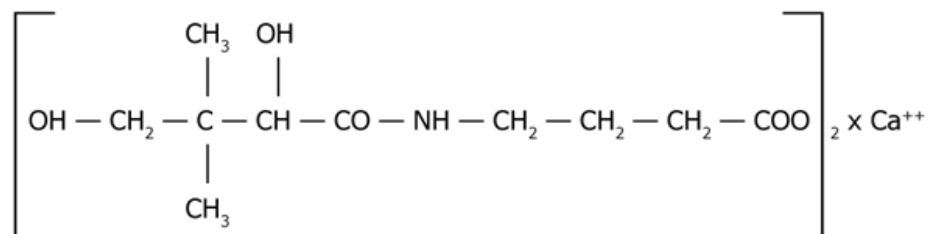


Рисунок 4. Химическая формула пантогама

В отличие от нативной ГАМК, данные лекарственные препараты способны проникать через гематоэнцефалический барьер и сохранять свою нейротропность. Пантогам и его рацемат стимулируют метаболические процессы в нейронах, усиливают устойчивость мозга к гипоксии и действию токсических веществ, снижают моторную возбудимость. Спектр фармакологических эффектов включает ноотропный, противогипоксический, нейропротекторный, противосудорожный, антиастенический, вегетостабилизирующий [10]. Помимо основного ГАМК-ергического компонента в механизме действия – связывания с ГАМК_A и ГАМК_B-подтипами рецепторов – пантогам актив обладает аффинностью к D₂-дофаминовым рецепторам мозга [39].

Примечательным элементом строения молекулы фенибута является наличие в ней фрагмента бета-фенилэтиламина — вещества, служащего естественным физиологическим регулятором дофаминергических процессов и оказывающего стимулирующий эффект в ЦНС [6] (Бурчинский, Демченко, 2016) (Рисунок 5).

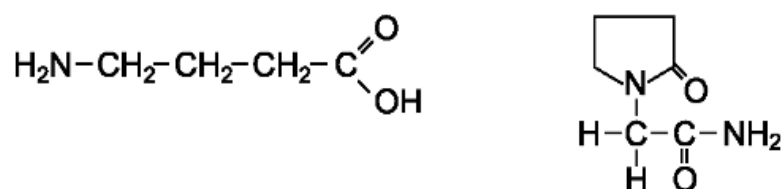


Рисунок 5. Химическая формула ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) и фенибута

Данные о химической структуре ноотропов-производных ГАМК и их наблюдаемых эффектах в доклинических и клинических исследованиях позволяют сделать предположение о регуляции ими взаимодействия различных нейромедиаторных систем. Важно подчеркнуть, что

благодаря мягкому стимулирующему эффекту, незначительным побочным эффектам перечисленные препараты нашли обоснованное применение в терапии дефицита внимания и других когнитивных нарушений, в том числе и у детей раннего возраста, имеющих ограничения по назначению амфетаминов, нейролептиков и антидепрессантов [26, 32, 55].

Широкое распространение в детской практике получил пирацетам (ноотропил). По своему химическому строению он является циклическим производным ГАМК (Рисунок 6).

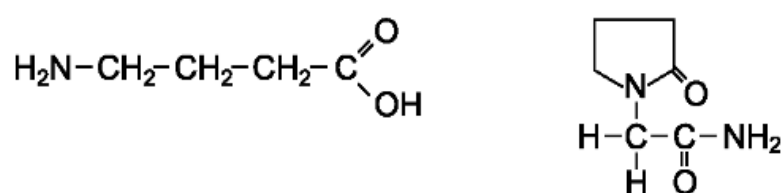


Рисунок 6. Химическая формула ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) и пирацетама

Механизм действия пирацетама является комплексным и связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, физико-химических свойств мембранных липидов, повышением скорости оборота нуклеиновых кислот и активацией биосинтеза белка. Также данный ноотроп оказывает модулирующее действие на функционирование основных систем нейрогенных аминов, в частности повышая содержание дофамина и норадреналина во фронтальной коре [13]. Благодаря направленному влиянию на процессы обучения, память и другие высшие психические функций в настоящее время пирацетам широко используется в терапии дефицита внимания, эпилепсии и тревожности. В клинических исследованиях, проведенных различными авторами, у пациентов, получавших пирацетам в длительном курсе лечения, отмечалась достоверное улучшение показателей интеллекта, поведения, моторики и внимания [33, 34].

Относительно новым препаратом с ноотропными свойствами в лечении когнитивных расстройств и нарушения внимания является тенотен детский, содержащий в своем составе антитела к специфическому белку нервной ткани S100. В результате взаимодействия сверхмалых доз очищенных антител с данным белком, играющим важную роль в процессах синаптической пластичности и проведении нервного импульса, происходит изменение его активности и запускается каскад реакций, снижающих чувствительность нейронов к стрессовым факторам. Ноотропный эффект тенотена также опосредуется его положительным влиянием на мозговое кровообращение через ГАМК-ергический компонент действия и уровень

содержания различных моноаминов (ДА, НА и 5-НТ) в структурах мозга [31], что приводит к выраженным изменениям в клинической картине СДВ, снижению тревожности и модификации поведения.

Глава 2. Материалы и методы исследований

2.1. 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).

2.2. Вещества

Препараты и иные реактивы. Пирацетам - 200 мг/кг/день (Sigma), Фенотропил - 100 мг/кг/день (ОАО Отечественные препараты), Семакс - 0,6 мг/кг/день (ОХФВБ ИМГ РАН), Пантогам - 100 мг/кг/день (ООО ПИК Фарма), Пантогам актив – 200 мг/кг/день (ООО ПИК Фарма), Фенибут - 70 мг/кг/день (ВолГМУ), Пикамилон – 50 мг/кг/день (ООО Фармстандарт), ГИЖ-290 – 1, 3 и 5 мг/кг/день (ФГБНУ НИИ фармакологии им.В.В. Закусова), Атомоксетина гидрохлорид - 3 мг/кг/день (Стратерра, Elly Lilly company), Ладастен - 50 мг/кг/день (ФГБНУ НИИ фармакологии им.В.В. Закусова), Мемантина гидрохлорид - 1 и 10 мг/кг/день (Sigma), Тропоксин – 10 мг/кг/день, ЛК-933 – 9,3 мг/кг/день (ФГБНУ НИИ фармакологии им.В.В. Закусова), сахароза (Sigma), твин-80 (FERAK), Tris-HCl (Sigma), HEPES (Sigma), Na₄EDTA (Sigma), реактив Фолина (Merck). NaCl, CaCl₂, KCl, MgSO₄ (Sigma), паргилин (Sigma), аскорбат (Sigma), жидкостно-сцинтилляционный раствор на основе толуола (ХимМед), с содержанием PPO, POPOP (Sigma).

Радиоактивные лиганды рецепторов. При изучении рецепторного связывания использовали следующие лиганды: для ГАМК_B-рецепторов - [$G-^3H$](-)Baclofen с удельной активностью 49,7 Кюри/моль (Perkin Elmer, США), для NMDA-рецепторов - [$G-^3H$](+)МК-801 (дизоцилпин) с удельной активностью 210 Кюри/моль, для D₁-подтипа дофаминовых рецепторов - [$G-^3H$]SCH23390 с удельной активностью 110 Кюри/ммоль, для D₂-подтипа дофаминовых рецепторов - [$G-^3H$](-)Sulpiride с удельной активностью более 40 Кюри/ммоль, для mGluII-рецепторов - [$G-^3H$]LY354740 с удельной активностью 42 Кюри/ммоль, синтезированные профессором, д.х.н. Ю.А.Золотарёвым в ОХФАВ ИМГ РАН (зав. Отделом – академик РАН Н.Ф.Мясоедов). Подбор конкретных лигандов осуществляли в соответствии с рекомендациями IUPHAR (2014).

2.3. Методы

2.3.1. Тест «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт»

Лабиринт состоял из 4-х закрытых тупиковых отсеков размером 12 x 12 x 12 см, соединявшихся между собой через квадратное отверстие размером 7 x 7 см с таким же по размерам закрытым центральным отсеком. В качестве объектов для привлечения и удерживания внимания использовались небольшие стеклянные колбы, помещенные в 2-х противоположных тупиках лабиринта, расположение которых в тупиках чередовали для каждого следующего животного [45, 184].

Мышь помещали в центральный отсек лабиринта, позволяя свободно перемещаться внутри аппарата, сверху лабиринт накрывали прозрачной крышкой. Регистрировали последовательность переходов из одного отсека в другой и время пребывания в них с помощью программы Enrisset. Критерием захода в отсек лабиринта считалось наличие всех четырех лап животного внутри этого помещения. Тест заканчивался, когда происходило 12 таких переходов в течение 5 минут.

Последующий компьютерный анализ записи позволял выделить ряд показателей поведения:

1. Длина первого цикла патрулирования F_PtrN и число циклов патрулирования PatrIN, совершенных за время эксперимента; исчисляются числом заходов животного в отсеки лабиринта, совершенных 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, проведенное 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.

4. Индекс распознавания новых объектов ED-ratio (Obj_{tR}). Данный показатель отражает соотношение времени, проведенного животным в обогащенных и пустых отсеках лабиринта. Для вычисления индекса используется формула:

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

где $Tenriched$ является временем, проведенным животным в рукавах установки с объектами, а $Empty$ – временем в пустых рукавах соответственно.

Во время 1-го теста производили отбор особей с соответствующими поведенческими фенотипами, различавшимися по уровню внимания к объектам в отсеках установки. Отобранным животным посредством внутрибрюшинных инъекций в течение недели один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольные группы – NaCl, 0,9%), либо изучаемые препараты, растворенные в физрастворе либо в физрастворе с добавлением 0,4% твина-80 (опытные группы). Выбор доз и продолжительности введения основывался на данных, полученных ранее в лаборатории радиоизотопных методов исследований 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. Далее грызунов декапитировали, мозг извлекали на леду и выделяли его структуры по схеме [133]. После декапитации ткань немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в холодильнике при температуре -75°C .

2.3.2. Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Для оценки связи показателя устойчивости внимания к объектам новой среды с показателями тревожности и двигательной активности провели регистрацию поведения группы интактных мышей последовательно в тестах ЗОКЛ [45, 184] и ПКЛ [171].

В ПКЛ длина рукавов лабиринта составляла 30 см, ширина 5 см, высота стенок 15 см. Два противоположных рукава закрыты с боков и торцов прозрачными стенками; два других - освещены и открыты. Лабиринт был приподнят над полом на высоту 40 см. Мышь помещали в центр лабиринта головой к открытому рукаву, позволяя свободно перемещаться внутри аппарата в течение 5 минут. При этом регистрировали:

- 1) латентный период до 1-го захода в один из рукавов (F_ChLat);
- 2) число заходов в рукава (Vis_N);
- 3) время в открытых рукавах (Open_Tm);
- 4) время в центре лабиринта (Cen_Tm).

Дополнительно отмечали количество заглядываний за пределы пола открытого рукава (свешиваний, HANG), вставаний на задние лапы (REAR) и число дефекаций (Def_N). Регистрацию поведения мышей осуществляли с помощью видеосистемы и компьютерной программы Smart Junior («Panlab», Испания).

2.3.3. Радиолигандный анализ

После поведенческой сессии в ЗОКЛ у мышей извлекали структуры головного мозга и замораживали их в жидком азоте для последующего радиолигандного анализа с глутаматными NMDA-рецепторами, mGluII-рецепторами, дофаминовыми рецепторами подтипа D₁ и D₂, ГАМК_B-рецепторами.

2.3.3.1. Радиолигандный анализ NMDA-рецепторов

Выделение плазматических мембран префронтальной коры и гиппокампа для экспериментов по радиолигандному анализу NMDA-рецепторов проводили по модифицированным методам [148, 213]. После декапитации ткань немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при -75°C. Гиппокампы и префронтальную кору размельчали в гомогенизаторе Поттера “тефлон-стекло” в 10 объемах буфера № 1 (5mM HEPES, 4.5 mM Tris, 0.32 M Сахароза, pH 7.6). Гомогенат разбавляли 50 объемами буфера № 2 (5mM HEPES, 4.5 mM Tris, pH 7.6) и центрифугировали при 1000 g 10

мин на ультрацентрифуге “Optima L-70K”(“Beckman Coulter”). Супернатант сливали и вновь центрифугировали при 25000 g 20 мин. Для увеличения выхода белка эту операцию проводили дважды. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 2 и центрифугировали при 8000 g 20 мин. Супернатант и верхний коричневый осадочный слой сливали и центрифугировали при 25000 g 20 мин. Осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера № 3 (5mM HEPES, 4.5 mM Tris, 1 mM Na₄EDTA, pH 7.6) и троекратно центрифугировали при 25000g 20 мин. Полученный осадок ресуспендировали в 50 объемах буфера №2 и однократно центрифугировали при 25000 g 20 мин. Конечный осадок сохраняли в 5 объемах буфера № 2 и замораживали в криопробирках в жидком азоте. В день анализа образцы размораживали, разбавляли в 10 объемах буфера № 2, центрифугировали при 25000 g 20 мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве буфера № 2. Концентрация белка в образцах мембран составляла 2–3 мг/мл. Для радиолигандного анализа NMDA рецепторов использовали меченный тритием МК-801(+), с удельной активностью 210 Кюри/ммоль. Реакционная смесь содержала 200 мкл буфера № 2, 50 мкл меченного лиганда (в диапазоне концентраций от 0.1 до 30 нМ) и 250 мкл белкового раствора. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 50 мкл немеченого лиганда (+)МК-801 (1 μМ), которое составляло 12–14% от общего. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Процесс связывания в инкубационной смеси останавливали путем добавления буфера № 2 при температуре 4°C с последующим фильтрованием через стекловолоконистые фильтры GF/V (Whatman). Общий объем отмывочного буфера для фильтрования одной пробы составлял 10 мл. Фильтры предварительно смачивали перед экспериментом в охлажденном отмывочном буфере в течение 3 часов. После фильтрации пробы высушивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем фильтры заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола (4 г PPO и 0,2 г POPOP на 1 л толуола) и переносили во флаконы для сцинтилляционного счета. Радиоактивность каждой пробы измеряли в течение 2 мин на сцинтилляционном счетчике Tri-Carb 2900TR (PerkinElmer).

2.3.3.2. Радиолигандный анализ D₁-рецепторов

В экспериментах по радиолигандному анализу D₁-рецепторов для выделения плазматических мембран стриатума использовали метод, описанный в литературных данных [197].

Для данного эксперимента использовали 2 буфера:

1. Буфер отмывочный на 1000 мл: Tris – 6.050 г.

2. Буфер инкубационный на 1000 мл: Tris – 6.050 г, NaCl – 6.955 г, KCl – 0.369 г, CaCl₂ – 0.293 г, MgCl₂ – 0.202 г, паргилин – 2 мг, аскорбат – 1 г.

Все буферы готовили в бидистиллированной воде, с последующим доведением отмывочного буфера до pH=7,4 при температуре 4⁰C и инкубационного до pH=7,4 при температуре 25⁰C с использованием HCl. В день эксперимента замороженные образцы стриатумов гомогенизировали в 10 объемах охлажденного отмывочного буфера. Полученный гомогенат разбавляли 50 объемами охлажденного отмывочного буфера и центрифугировали при 40 000 g в течение 20 мин. После центрифугирования супернатант сливали, осадок ресуспендировали повторной гомогенизацией в том же объеме отмывочного буфера, затем вновь центрифугировали. Процедуру отмывки проводили трижды, полученный осадок ресуспендировали в 10 мл инкубационного буфера и полученные мембраны сразу использовали в процессе инкубации. Процесс протекал в инкубационной смеси при температуре 25⁰C в течение 1 часа в шейкере. Инкубационная смесь состояла из инкубационного буфера, мембран стриатума полученных ранее, специфического радиоактивного лиганда D₁-подтипа дофаминового рецептора [G-³H]SCH23390, специфического нерадиоактивного лиганда SCH23390 для исследуемого типа рецептора. Порядок внесения компонентов был следующим: буфер, радиоактивный лиганд, нерадиоактивный лиганд. Мембраны вносили непосредственно перед началом инкубации. Процесс связывания в инкубационной смеси останавливали путем добавления инкубационного буфера 4⁰C, с последующим фильтрованием через стекловолкнистые фильтры GF/B (Whatman), общий объем инкубационного буфера для фильтрования одной пробы - 10 мл. Фильтры предварительно смачивали перед экспериментом в охлажденном отмывочном буфере в течение 3 часов. После фильтрации фильтры высушивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола (4 г PPO, 0.2 г POPOP на 1 л толуола). Радиоактивность определяли на счетчике Tri-Carb 2900TR (Perkin Elmer) с эффективностью счета 45-50%.

2.3.3.3. РадиOLIгандный анализ D₂-рецепторов

В экспериментах по радиOLIгандному анализу D₂-рецепторов использовали методы [108, 197]. В день эксперимента замороженные образцы гомогенизировали в 10 объемах ледяного буфера (HEPES, 50 mM; NaCl, 118 mM; CaCl₂, 2,5 mM; KCl, 4,8 mM; MgSO₄, 1,2 mM; pH=7,4) в гомогенизаторе Поттера «тефлон-стекло». Гомогенат центрифугировали в ультрацентрифуге «Optima L-70K» (Beckman Coulter) в течение 30 минут при 17500 g и температуре 4⁰C. Полученный осадок суспендировали в 20 объемах холодной дистиллированной воды и

оставляли для гидролиза на час при температуре 4°C. Взвесь центрифугировали 30 минут при 17500 g. Полученный осадок ресуспендировали в буфере и повторно откручивали в том же режиме. Итоговый осадок суспендировали в буфере до конечной концентрации 4-6 мг исходной ткани на 1 мл буфера и хранили в холодильнике при температуре -75°C.

При проведении анализа инкубационная смесь состояла из 250 мкл инкубационного буфера, 50 мкл специфического радиоактивного лиганда D₂-подтипа дофаминового рецептора [G-³H](-)Sulpiride, 50 мкл немеченого Sulpiride и 200 мкл суспензии мембран префронтальной коры. Порядок внесения компонентов был следующим: буфер, радиоактивный лиганд, нерадиоактивный лиганд. Суспензию мембран вносили непосредственно перед началом инкубации, концентрация белка в пробе составляла 0,15-0,2 мг/мл. Процесс инкубации протекал при температуре 25°C в течение 1 часа при постоянном встряхивании.

Процесс связывания в инкубационной смеси останавливали путем добавления инкубационного буфера при температуре 4°C с последующим быстрым фильтрованием через стекловолокнистые фильтры GF/B (Whatman). Общий объем инкубационного буфера для фильтрования одной пробы составлял 10 мл. Фильтры предварительно смачивали перед экспериментом в ледяном отмывочном буфере в течение 3 часов. После фильтрации пробы высушивали в течение 12 часов при комнатной температуре.

2.3.3.4. Радиолигандный анализ ГАМК_B-рецепторов

Приготовление мембранных препаратов, содержащих ГАМК_B-рецепторы коры мозга крыс, проводили по модифицированным методам [105, 198]. После декапитации ткань немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при -75°C. В день эксперимента образцы ткани размельчали в гомогенизаторе Поттера «тефлон-стекло» в 10 объемах ледяного буфера (0,32 М сахароза; рН= 7,4). Образовавшийся гомогенат центрифугировали при 1000 g 10 мин. Супернатант повторно центрифугировали при 20000 g 20 мин. Затем полученный осадок ресуспендировали в дистиллированной воде и вновь центрифугировали 20 мин при 8000 g. Образовавшийся супернатант и верхний надосадочный слой центрифугировали 20 мин при 48000 g, а осадок суспендировали и вновь центрифугировали в 50 mM Tris-citrate буфере (рН =7,4) 2 раза в течение 20 мин. при 48000 g, после чего замораживали и хранили при -75°C. В день эксперимента мембраны размораживали при комнатной температуре и ресуспендировали в 20 объемах буфера (50 mM Tris-HCl, 2.5 mM CaCl₂, рН = 7.4), затем центрифугировали при 8000 g 20 мин. Полученный осадок суспендировали в 20 объемах буфера (50 mM Tris-HCl, 2.5 mM CaCl₂, рН = 7.4) и

центрифугировали при 20000 g 20 мин, последнюю процедуру повторяли ещё один раз. Конечный осадок ресуспендировали в свежем буфере. Инкубационная смесь содержала 50 мкл $[G-^3H](-)Baclofen$, 250 мкл буфера и 200 мкл суспензии мембран, для выявления неспецифического связывания добавляли 50 мкл немеченого $(-)Baclofen$, (1 mM). Порядок внесения компонентов был следующим: буфер, радиоактивный лиганд, нерадиоактивный лиганд. Суспензию мембран вносили непосредственно перед началом инкубации, концентрация белка в пробе составляла 0,15-0,2 мг/мл. Реакционную смесь инкубировали при 4⁰C в течение 20 мин. По окончании инкубации пробы фильтровали с использованием охлажденного буфера через стекловолокнистые фильтры GF/C (Whatman, Германия), предварительно смоченные в 0,3% полиэтиленимине в течение 2 часов при 4⁰C. Общий объем буфера для фильтрования одной пробы составлял 8 мл. Фильтры просушивали 12 часов при комнатной температуре.

2.3.3.5. Радиолигандный анализ mGluII-рецепторов

Выделение плазматических мембран с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга проводили по методу [189]. В день эксперимента мембраны размораживали и центрифугировали 3 раза в буфере (50 mM Tris-HCl, 2 mM MgCl₂, pH=7,4) при 48000 g при 4⁰C в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве буфера (50 mM Tris-HCl, 2 mM MgCl₂, pH=7,4). Концентрация белка в образцах мембран составляла 0.25 мг/мл. Инкубационная смесь (конечный объем 0,5 мл) содержала 50 мкл $[^3H]LY\ 354740$, 200 или 250 мкл буфера (50 mM Tris-HCl, 2 mM MgCl₂, pH=7,4) и 200 мкл белковой суспензии мембран, для неспецифического связывания добавляли 50 мкл немеченого лиганда (глутамат). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании инкубации пробы фильтровали с использованием охлажденного буфера через стекловолокнистые фильтры GF/C (Whatman), предварительно смоченные в 0,3% полиэтиленимине в течение 2 часов при 4⁰C. Общий объем буфера для фильтрования одной пробы составлял 8 мл. Фильтры просушивали 12 часов при комнатной температуре.

Для анализа насыщения и получения характеристик связывания K_d и V_{max} измеряли специфическое связывание для NMDA- рецепторов - от 1,25 до 20 нМ, D₁-рецепторов-от 1,25 до 20 нМ, D₂-рецепторов – от 1,25 до 40 нМ, для ГАМК_B-рецепторов – от 1,25 до 20 нМ, для mGluII-рецепторов – от 12,5 до 200 нМ. Специфическое связывание рассчитывали, как разницу между общим и неспецифическим связыванием. Для построения кривых насыщения радиоактивных лигандов каждая концентрация исследуемого вещества была взята в 2-х повторностях.

2.3.3.6. Определение концентрации белка методом Лоури

Концентрацию белка в образцах определяли по стандартной методике Лоури [205]. К аликвоте образца, содержащей белок (5 - 50 μ l объемом), прибавляли 0.8ml 0.1N р-ра NaOH. Смесь выдерживали при комнатной температуре не менее 12 часов или нагревали до 50 - 60 $^{\circ}$ C в течение 10 минут. Прибавляли 2ml свежеприготовленного р-ра Лоури (К 250мл 0.1N р-ра NaOH при помешивании добавляли 5г карбоната натрия. После растворения отнимали 5мл. Навеску K^{+} , Na^{+} -тартрата в 60мг растворяли в 3 мл дист. воды. Навеску $CuSO_4$ в 30мг растворяли в 3мл дист. воды. К р-ру карбоната натрия в 0,1N NaOH добавляли по 2.5мл р-ров $CuSO_4$ и K^{+} , Na^{+} -тартрата, инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Добавляли 0,2ml 1N реактива Фолина и немедленно встряхивали, инкубировали 30 минут. Измеряли адсорбцию при 750 нм.

Для получения калибровочной кривой на аналитических весах взвешивали 4мг бычьего сывороточного альбумина (BSA, Sigma) и растворяли это количество в 4 мл дистиллированной воды. Готовили 15 пробирок (пять по три): первая триада не содержала альбумина (blank), во вторую добавляли 10 μ l р-ра BSA. Проводили реакцию Лоури и спектрофотометрировали калибровочные пробы.

2.3.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией, определение содержания моноаминов и их метаболитов

Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, США) [53]. Выделенные структуры головного мозга мышей размельчали в гомогенизаторе «стекло-тефлон» (0,2 мм) при скорости вращения пестика 3000 об/мин. Гомогенизацию осуществляли в 0,1N $HClO_4$ с добавлением в качестве внутреннего стандарта 3,4-диоксибензиламина (ДОБА) в количестве 0,5 нмоль/мл. Пробы центрифугировали при 9000 g и температуре 4 $^{\circ}$ C в течении 10 минут. Надосадочную жидкость в количестве 40 мкл фильтрата методом прямой инъекции наносили на аналитическую колонку Phenomenex C_{18} . Моноамины и их метаболиты разделяли на хроматографе, снабженном инжектором «Rheodyne 7125» и электрохимическим детектором (LC-304T). В качестве подвижной фазы использовали 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 0,3 мМ ионопарного агента октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8% ацетонитрила (pH=3,6). Определение ДА, ДОФУК (3,4-диоксифенилуксусная кислота), 3-МТ (3-метокситирамин), ГВК (гомованилиновая кислота), НА, 5-НТ и 5-ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота) осуществляли на стеклоуглеродном

электроде при потенциале +0,85 В против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,7 мл/мин. Регистрация образцов осуществлялась с помощью использования специального программного комплекса Мультихром 1,5 (Амперсенд). Для калибровки хроматографа в качестве стандарта для определения количества веществ в структурах мозга мышей использовали смеси рабочих растворов в концентрации 0,5 нмоль/мл. Величины концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали, исходя из отношений площадей пиков в стандартном и экспериментальных образцах.

2.3.5. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. При обработке полученных результатов использовали статистические методы согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Различия между субпопуляциями мышей по изучаемым показателям оценивали по 2-стороннему критерию Стьюдента и критерию Манн-Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей поведения из разных тестов использовали 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 осуществляли на основе правила Кайзера - по величине собственных значений факторов > 1 и правила Кэттелла. Результаты экспериментов *ex vivo* оценивали с помощью величин K_d и B_{max} , отражающих степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), рассчитанных с помощью программы GraphPad Prism 7.

Глава 3. Результаты

3.1 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)

При первичном поведенческом тестировании аутбредных мышей CD-1 с использованием закрытого обогащенного крестообразного лабиринта, содержащего в своих отсеках объекты, были получены следующие результаты. Распределение частот встречаемости фенотипов грызунов с различной врожденной устойчивостью внимания к объектам в рукавах лабиринта имело бимодальный характер и было отличным от нормального (Рисунок 7). В гетерогенной популяции были выделены два фенотипа мышей. Фенотип ED-Low характеризовался меньшими показателями индекса Obj_tR (ED-ratio), отражающего соотношение времени, проведенного животными в различных отсеках лабиринта, и, как следствие, нативным дефицитом внимания в новых условиях окружающей среды. Индекс Obj_tR у грызунов ED-Low был снижен в 6,7 раза в сравнении с животными ED-High без исходного дефицита внимания ($57,1 \pm 2,8$ против $385,2 \pm 16,2$ соответственно, $p < 0,05$). В показателях теста ЗОКЛ, 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 2). Обнаруженные особенности поведенческого профиля фенотипов грызунов сохранялись в контрольных группах при повторном выполнении теста ЗОКЛ в дальнейших сериях экспериментов по изучению фармакологических эффектов ноотропных препаратов.

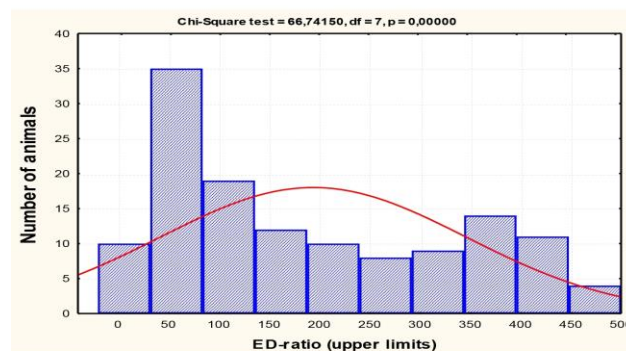


Рисунок 7. Распределение частот встречаемости фенотипов самцов аутбредных мышей CD-1 в общей гетерогенной популяции

Таблица 2. Показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель	ED-high (n=114)	ED-low (n=114)
Ноотропная активность		
F_PtrN	7 \pm 0,2	6,8 \pm 0,2
PtrlN	1,3 \pm 0,4	1,4 \pm 0,8
Тревожность		
F_ChTm	9,6 \pm 0,8	9,1 \pm 0,4
F_GlTm	15,9 \pm 3,2	14,7 \pm 2,2
Двигательная активность		
T_ChTm	44 \pm 1,1	51,1 \pm 1,1
T_GlTm	65,5 \pm 2,8	75,1 \pm 5,7
Индекс различения объектов		
Obj_tR	385,2 \pm 16,2	57,1 \pm 2,8*

Примечания: * – статистически значимое отличие между субпопуляциями, Манна–Уитни U-test, $p < 0,05$

При анализе поведения мышей в тестах ЗОКЛ и ПКЛ факторное решение выявило 4 фактора, собственные значения которых превышали 1. При этом существенные нагрузки факторов на изучаемые показатели поведения находились в соответствии с наличием статистически значимых корреляций между показателями поведения (Таблица 3 и 4). Выявленные 4 фактора объясняли 59% общего разнообразия оценивавшихся признаков. Фактор 1 имел значительные нагрузки в основном на показатели поведения в ПКЛ – исследовательскую активность (число заходов рукава, свешиваний и стоек), а также на показатели “тревожности” или осторожности при исследовании данной среды (латентный период первого захода в рукав ПКЛ и ЗОКЛ и число дефекаций в ПКЛ). Знак указанных факторных нагрузок указывает на реципрокные отношения исследовательской активности и тревожности. Данный фактор характеризует исследовательскую активность животных в ПКЛ.

Фактор 2 имел значительные нагрузки на индекс внимания в ЗОКЛ, а также на время в центре и число стоек в ПКЛ. Для данного фактора не регистрировалось нагрузок на показатели тревожности и двигательной активности в обоих тестах, в связи с чем его можно охарактеризовать как “внимание в обстановке”.

Фактор 3 имел значительные нагрузки на подвижность (общее время теста) и число дефекаций в ЗОКЛ, а также на число дефекаций в ПКЛ. С учетом знаков нагрузок он свидетельствует, что особи, которые в ЗОКЛ характеризуются подвижностью и эмоциональностью, в ПКЛ демонстрируют более выраженную эмоциональность. Последнее может объясняться наличием в ПКЛ открытых рукавов. Фактор 4 имел значительные нагрузки на показатели ориентации и подвижности в ЗОКЛ, а также исследовательской активности в ПКЛ. Знаки нагрузок указывают, что “эффективная” ориентация (малое число заходов в рукава до посещения всех рукавов хотя бы раз) и высокая подвижность (малое общее время теста) в ЗОКЛ сочетаются с высокой исследовательской активностью в ПКЛ (число заходов рукава и свешиваний). Следовательно, данный фактор характеризует когнитивную активность, направленную на ознакомление с взаимным расположением частей среды, подобно тому, как это происходит в природе при осмотре грызуном норы.

Полученные результаты 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. В тесте ЗОКЛ различия между фенотипами грызунов по индексу ED-ratio позволяют соотнести предложенную экспериментальную модель с наблюдаемой формой синдрома дефицита внимания без импульсивности и гиперактивности.

Результаты, изложенные в разделе 3.1, опубликованы в работе с соавторами [45]

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

Показатели поведения	Тест	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
F_PtrN	ЗОКЛ	0,09	-0,10	0,04	-0,89
F_ChTm		-0,73	0,16	-0,06	0,14
T_Tm		-0,21	0,20	-0,73	-0,39
ED-ratio		0,03	-0,81	-0,01	-0,21
Defc_N		-0,18	-0,12	-0,78	0,15
F_ChLat	ПКЛ	-0,62	0,21	-0,15	0,09
Open_Tm		0,03	0,02	0,17	0,01
Cen_Tm		0,23	-0,64	0,06	0,23
Vis_N		0,68	0,10	0,22	0,49
HANG		0,49	0,04	0,14	0,33

REAR		<i>0,70</i>	<i>0,50</i>	0,09	0,10
Defc_N		<i>-0,53</i>	0,02	<i>0,49</i>	-0,30
Факториальная дисперсия в % от общей дисперсии		21%	12%	13%	13%

Таблица 4. Треугольная матрица коэффициентов корреляции Пирсона между показателями поведения субпопуляций мышей в закрытом обогащенном крестообразном лабиринте (ЗОКЛ) и приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) (n = 75)

Показатели поведения	Тест	F_Ptr N	F_ChT m	T_Tm	ED- ratio	Defc_N	F_ChLat	Open_Tm	Cen_Tm	Vis_N	HANG	REAR
		ЗОКЛ						ПКЛ				
F_ChTm	ЗОКЛ	-0,05										
T_Tm		<i>0,23</i>	0,19									
ED-ratio		<i>0,27</i>	-0,04	-0,11								
Defc_N		-0,12	0,17	<i>0,43</i>	0,03							
F_ChLat	ПКЛ	-0,04	<i>0,44</i>	<i>0,28</i>	-0,1	0,08						
Open_Tm		-0,09	-0,2	-0,22	-0,02	<i>-0,28</i>	-0,05					
Cen_Tm		-0,03	-0,21	-0,09	<i>0,31</i>	-0,01	-0,08	<i>-0,29</i>				
Vis_N		<i>-0,28</i>	<i>-0,32</i>	<i>-0,49</i>	-0,09	-0,19	<i>-0,36</i>	0,21	0,11			
HANG		-0,2	<i>-0,34</i>	<i>-0,32</i>	-0,06	<i>-0,27</i>	-0,16	<i>0,55</i>	0,04	<i>0,65</i>		
REAR		-0,05	<i>-0,31</i>	-0,14	-0,22	<i>-0,26</i>	-0,16	0,01	-0,1	<i>0,59</i>	<i>0,4</i>	
Defc_N		0,2	<i>0,25</i>	0	-0,04	-0,08	0,14	-0,14	-0,04	<i>-0,38</i>	<i>-0,37</i>	<i>-0,34</i>

Примечание: полужирным курсивом выделены корреляции, статистически значимые при $p < 0,05$

3.2. Влияние субхронического введения атомоксетина гидрохлорида на параметры поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ)

При оценке поведенческих эффектов препарата сравнения атомоксетина гидрохлорида в используемом тесте ЗОКЛ был установлен избирательный характер его воздействия на грызунов с различной устойчивостью внимания. Субхроническое введение атомоксетина (6 инъекций) в экспериментально подобранной дозе 3 мг/кг корректировало исходный дефицит внимания у животных субпопуляции ED-Low. В опытной группе данного фенотипа под воздействием изучаемого препарата отмечалось статистически значимое увеличение показателя Obj_tR в 4,4 раза ($192,5 \pm 41,7$ против $43,7 \pm 7,9$ в соответствующем контроле субпопуляции, $p < 0,05$). У животных субпопуляции ED-High, принимаемых в качестве нормы, атомоксетин не оказывал влияния на показатель Obj_tR, отражающий способность к удержанию внимания на объектах лабиринта. При этом 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), не отмечалось у грызунов обоих фенотипов (Таблица 5).

Таким образом, введение атомоксетина гидрохлорида подопытным животным оказывает воздействие преимущественно на внимание как когнитивную функцию, не затрагивая иные показатели поведения в эксперименте.

Результаты, изложенные в разделе 3.2, опубликованы в работах с соавторами [43, 44, 47, 71, 73].

3.3. Влияние субхронического введения различных ноотропных препаратов на индекс внимания по отношению к объектам (ED-ratio) у субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ)

3.3.1. Влияние субхронического введения ноотропных препаратов рацетамовой группы на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1

Субхроническое введение пирацетама в дозе 200 мг/кг в сутки оказывало избирательное корректирующее влияние на показатели поведения животных фенотипа ED-low (Таблица 6). Изучаемый ноотропный препарат увеличивал индекс ED-ratio в опытной группе животных с изначальным дефицитом внимания к обогащенной среде в 3,2 раза относительно

соответствующего контроля ($104,6 \pm 12,3$ против $337,4 \pm 121,5$, $p < 0,05$). Пирацетам также статистически достоверно уменьшал суммарное время в центральном отсеке лабиринта (T_ChTm , $35,3 \pm 3,7$ против $41,1 \pm 2,9$ в контроле ED-low) и число общего количества полных обходов всех отсеков лабиринта ($PatrIN$, $0,9 \pm 0,2$ против $1,5 \pm 0,1$ в контроле ED-low).

Таблица 6. Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций мышей аутбредной линии CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=19)	Пирацетам ED-high (n=20)	Контроль ED-low (n=13)	Пирацетам ED-low (n=14)
Ноотропная активность				
F_PtrN	$6,5 \pm 0,6$	$7 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,8$
PatrIN	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2^{\#}$
Тревожность				
F_ChTm	$7,8 \pm 0,5$	$8,4 \pm 0,7$	$8,1 \pm 1,1$	$8,5 \pm 0,9$
F_GITm	$6,2 \pm 1$	$20,2 \pm 10$	$5,7 \pm 1,1$	$6,5 \pm 1,4$
Двигательная активность				
T_ChTm	$39,4 \pm 4,2$	$42,1 \pm 2,8$	$41,1 \pm 2,9$	$35,3 \pm 3,7^{\#}$
T_GITm	$86,6 \pm 12$	$100,9 \pm 9,1$	$63,7 \pm 7,4$	$75,6 \pm 13,8$
Индекс различения объектов				
Obj_tR	$254,3 \pm 38,1$	$327,1 \pm 97,8$	$104,6 \pm 12,3^*$	$337,4 \pm 121,5^{\#}$

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, $p < 0,05$

Результаты тестирования фенотропила (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона) в тесте «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» представлены в Таблице 7. Фенотропил существенно уменьшал латентное время первого захода F_ChTm в обеих субпопуляциях ($6,1 \pm 0,3$ у фенотипа ED-high и $5,8 \pm 0,2$ у фенотипа ED-low соответственно). Препарат также увеличивал двигательную активность, но не избирательно в отношении низко- и высоковнимательных особей. Воздействие фенотропила на индекс внимания Obj_tR имело различную направленность – в опытной группе ED-high регистрировалось значительное ухудшение данного показателя ($108,9 \pm 12,2$ против $373,1 \pm 18,6$ в контроле, $p < 0,05$), в то время

как у животных фенотипа ED-low наблюдалось его восстановление ($295,3 \pm 24,9$ против $51,5 \pm 3,8$ в контроле, $p < 0,05$).

Таблица 7. Влияние субхронического введения фенотропила (100 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций мышей аутбредной линии CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=25)	Фенотропил ED-high (n=25)	Контроль ED-low (n=18)	Фенотропил ED-low (n=19)
Ноотропная активность				
F_PtrN	$6,8 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,7$
PatrIN	$1,3 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$
Тревожность				
F_ChTm	$9,1 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,3^{\#}$	$8,9 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,2^{\#}$
F_GITm	$4,9 \pm 1$	$5,9 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,4$	$9 \pm 1,2^{\#}$
Двигательная активность				
T_ChTm	$56,4 \pm 4,6$	$34,3 \pm 2,3^{\#}$	$62,1 \pm 4,7$	$37,9 \pm 2,8^{\#}$
T_GITm	$54,7 \pm 3,7$	$33,6 \pm 2,3^{\#}$	$53,9 \pm 4,8$	$49,5 \pm 6,2$
Индекс различения объектов				
Obj_tR	$373,1 \pm 18,6$	$108,9 \pm 12,2^{\#}$	$51,5 \pm 3,8^*$	$295,3 \pm 24,9^{\#}$

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, $p < 0,05$.

При анализе поведенческих эффектов ГИЖ-290 было установлено его нормализующее влияние на исходный дефицит внимания у животных субпопуляции ED-Low во всем изучаемом диапазоне доз. Субхроническое внутрибрюшинное введение ГИЖ-290 в дозе 1 мг/кг улучшало показатель Obj_tR у животных опытной группы в 6 раз (до $388,9 \pm 17,3$ в сравнении с $60,4 \pm 7,2$ в контроле, $p < 0,05$). В дозе 3 мг/кг препарат увеличивал данный индекс в 4,8 раза ($363,1 \pm 50,1$ в сравнении с $60,4 \pm 7,2$ в контроле, $p < 0,05$), в дозе 5 мг/кг в 3 раза соответственно ($144,1 \pm 14,3$ против $60,4 \pm 7,2$ в контроле, $p < 0,05$). В субпопуляции ED-high введение ГИЖ-290 в дозах 1 и 3 мг/кг не приводило к статистически значимым изменениям индекса ED-ratio в сравнении с соответствующим контролем (Таблица 8). Однако в дозе 5 мг/кг наблюдалось снижение данного показателя практически вдвое ($172,8 \pm 21,9$ в сравнении $354,2 \pm 21,8$ в контроле, $p < 0,05$),

а также происходило увеличение общего времени пребывания животных в боковых отсеках лабиринта (T_{GITm} , $94,3 \pm 5,2$ против $58,3 \pm 3,6$ в соответствующем контроле, $p < 0,05$). Кроме того, в опытных группах обеих субпопуляций ГИЖ-290 в дозе 1 мг/кг отрицательно влиял на интенсивность обследования новой для животных окружающей среды, снижая двигательную активность и увеличивая тревожность (Таблица 8).

Таблица 8. Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (1, 3 и 5 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в закрытом обогащенном крестообразном лабиринте ($m \pm S.E.M.$)

Показатель поведения	Экспериментальная группа	ED-high (n)	ED-low (n)
Ноотропная активность			
F_PtrN	Контроль (физраствор)	7,1±0,8 (16)	7,2±0,6 (13)
	ГИЖ-290, 1 мг/кг	9,1±0,8 (14)	7,8±0,5 (16)
	ГИЖ-290, 3 мг/кг	8,6±0,9 (14)	9,3±0,7 [#] (15)
	ГИЖ-290, 5 мг/кг	6,3±0,6 (15)	7,1±0,5 (13)
PatrIN	Контроль (физраствор)	1,2±0,1 (16)	1,1±0,2 (13)
	ГИЖ-290, 1 мг/кг	0,9±0,2 (14)	1,0±0,0 (16)
	ГИЖ-290, 3 мг/кг	0,9±0,2 (14)	0,7±0,2 (15)
	ГИЖ-290, 5 мг/кг	1,5±0,1 (15)	1,3±0,1 (13)
Тревожность			
F_ChTm	Контроль (физраствор)	6,5±0,4 (16)	6,9±0,7 (13)
	ГИЖ-290, 1 мг/кг	7,4±0,5 (14)	7,5±0,2 (16)
	ГИЖ-290, 3 мг/кг	8,0±0,6 (14)	8,7±1,1 (15)
	ГИЖ-290, 5 мг/кг	5,8±0,3 (15)	5,5±0,2 (13)
F_GITm	Контроль (физраствор)	9,2±1,8 (16)	9,6±1,3 (13)
	ГИЖ-290, 1 мг/кг	18,1±2,8 [#] (14)	12,7±1,8 [#] (16)
	ГИЖ-290, 3 мг/кг	12,3±2,6 (14)	10,1±1 (15)
	ГИЖ-290, 5 мг/кг	11,1±2,1 (15)	11,4±1,8 (13)
Двигательная активность			
T_ChTm	Контроль (физраствор)	58,3±3,6 (16)	56,4±3,9 (13)
	ГИЖ-290, 1 мг/кг	90,8±6,9 [#] (14)	64,6±11,8 [#] (16)
	ГИЖ-290, 3 мг/кг	52,3±3,5 (14)	59,2±3,8 (15)

	ГИЖ-290, 5 мг/кг	70,7±5,7 (15)	74,1±11,8 (13)
T_GITm	Контроль (физраствор)	52,9±5,1 (16)	64,3±7,6 (13)
	ГИЖ-290 1 мг/кг	69,4±5,3 [#] (14)	76,5±6,4 [#] (16)
	ГИЖ-290 3 мг/кг	59±7,6 (14)	66,3±4,4 (15)
	ГИЖ-290 5 мг/кг	94,3±5,2 [#] (15)	90,3±6,4 (13)
Индекс различения объектов			
Obj_tR	Контроль (физраствор)	354,2±21,8 (16)	60,4±7,2* (13)
	ГИЖ-290, 1 мг/кг	420,2±70,6 (14)	388,9±17,3 [#] (16)
	ГИЖ-290, 3 мг/кг	343,1±34,3 (14)	363,1±50,1 [#] (15)
	ГИЖ-290, 5 мг/кг	172,8±21,9 [#] (15)	144,1±14,3 [#] (13)

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, $p < 0,05$

3.3.2. Влияние субхронического введения ноотропных препаратов - производных ГАМК на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1

При субхроническом введении пантогам в выбранной дозе 100 мг/кг оказывал избирательный характер действия на показатели поведения экспериментальных животных (Таблица 9). У грызунов ED-Low, получавших пантогам, при повторном тестировании в ЗОКЛ регистрировалось увеличение показателя Obj_tR в 3,4 раза (172,5±29,4, $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим контролем субпопуляции.

Таблица 9. Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=20)	Пантогам ED-high (n=19)	Контроль ED-low (n=18)	Пантогам ED-low (n=20)
Ноотропная активность				
F_PtrN	6,8±0,9	7,4±0,8	7,5±0,4	7,5±0,6
PatrIN	1,4±0,3	1,3 ±0,3	1,3±0,1	1,3±0,1
Тревожность				
F_ChTm	7,3±1,8	7±1,5	6,2±0,3	7,3±1,4
F_GITm	15,9±6,3	19,2±6,3	17,7±3,3	17,6±3,6

Двигательная активность				
T_ChTm	56,7±11,8	46,7±5,5	63,3±6,6	53±8
T_GITm	80,2±18	77,6±20,7	100,6±18,6	105,7±14,2
Индекс различения объектов				
Obj_tR	333,8±52	330,2±51,2	50,8±7,7*	172,5±29,4 [#]

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, $p < 0,05$

Субхроническое введение пантогама актив также оказывало положительное корректирующее действие на исходный дефицит внимания, повышая индекс ED-ratio в опытной группе ED-Low до 2,9 раз (216,8±35,9 в сравнении с 74,4±15,9 у соответствующего контроля, $p < 0,05$). У грызунов подтипа ED-high под воздействием препарата показатель внимания, напротив, снижался в 1,9 раза (197,6±46,7 относительно 384,2±44,5 в контрольной группе, $p < 0,05$). Обнаруженное снижение нативного уровня внимания у данной субпопуляции сочеталось с изменением двигательной активности – общее время пребывания в боковых отсеках лабиринта (T_GITm) возрастало в 1,3 раза (82,0±8,2 в опытной группе против 63,1±5,9 в соответствующем контроле, $p < 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10. Влияние субхронического введения пантогама актива (200 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=19)	Пантогам актив ED-high (n=19)	Контроль ED-low (n=13)	Пантогам актив ED-low (n=15)
Ноотропная активность				
F_PtrN	6,1±0,5	7,9±0,7	7,3±0,6	7,5±0,7
PatrIN	1,4±0,1	1,1 ±0,2	1,3±0,2	1,2±0,2
Тревожность				
F_ChTm	10,9±0,9	12,2±2,1	10±0,7	10,7±0,8
F_GITm	8,9±1,3	11,6±1,9	12±4	11,1±1,4
Двигательная активность				
T_ChTm	51,6±4,3	65,7±10,1	61,2±5,3	55,7±6,6
T_GITm	63,1±5,9	82,0±8,2 [#]	65,4±4,3	55,7±4,7
Индекс различения объектов				

Obj_tR	384,2±44,5	197,6±46,7 [#]	74,4±15,9 [*]	216,8±35,9 [#]
--------	------------	-------------------------	------------------------	-------------------------

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, $p < 0,05$

При анализе экспериментальных данных, полученных в тесте ЗОКЛ после субхронического введения фенибута в дозе 70 мг/кг, было обнаружено увеличение показателя ED-ratio у ED-low в 5,3 раза в опытной группе (315,3±92,1 против 59,1±12,4 в контроле того же фенотипа, $p < 0,05$). Статистически достоверных различий других показателей, отражающих исследовательское поведение, тревожность и двигательную активность, обнаружено не было (Таблица 11).

Таблица 11. Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=10)	Фенибут ED-high (n=13)	Контроль ED-low (n=9)	Фенибут ED-low (n=11)
Ноотропная активность				
F_PtrN	6,3±0,8	7,7±0,8	6,8±0,8	9,2±0,8
PatrIN	1,4±0,2	1,2 ±0,2	1,3±0,2	1±0,1
Тревожность				
F_ChTm	10,9±1,2	8,1±0,5	10,9±1,5	9,8±1,8
F_GITm	11,7±4,7	12,2±2,3	10,7±2,3	16,6±4
Двигательная активность				
T_ChTm	44,6±5,8	53,1±5,4	69,9±11,2	67,7±7,8
T_GITm	61,2±4,1	72,1±12,1	79,4±22,1	84,0±16,4
Индекс различения объектов				
Obj_tR	356,6±47,8	269,5±35,2	59,1±12,4 [*]	315,3±92,1 [#]

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, $p < 0,05$

В Таблице 12 представлены данные о влиянии субхронического введения пикамилона в дозе 50 мг/кг на поведение мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт». В результате проведенного эксперимента было установлено, что препарат избирательно увеличивал индекс ED-ratio у субпопуляции ED-low в 4,7 раза относительно соответствующего контроля (до 265,3±43,0 с 56,6±7,7, $p < 0,05$). В то же время под воздействием препарата в эксперименте отмечалось статистически значимое возрастание показателей тревожности и локомоторной активности как у животных с нативным дефицитом внимания, так и с нормальными показателями данной когнитивной функции (Таблица 12).

Таблица 12. Влияние субхронического введения пикамилона (50 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=12)	Пикамилон ED-high (n=12)	Контроль ED-low (n=12)	Пикамилон ED-low (n=10)
Ноотропная активность				
F_PtrN	6,6±0,7	7,4±0,7	7,6±0,6	6±0,7
PatrIN	1,1±0,1	1,3 ±0,1	1,3±0,2	1,5±0,2
Тревожность				
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 [#]
Двигательная активность				
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 [#]
Индекс различения объектов				
Obj_tR	341,9±33	288,3±41,1	56,7±7,7 [*]	265,3±43 [#]

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, $p < 0,05$

3.3.3. Влияние субхронического введения ноотропных препаратов пептидной природы на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1

Субхроническое введение семакса в дозе 0,6 мг/кг приводило к удлинению первого цикла патрулирования (F_PtrN, до $8,7 \pm 0,6$, $p < 0,05$) и снижению индекса ED-ratio в 1,5 раза в опытной группе ED-high (до $239,5 \pm 75,1$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем той же субпопуляции. У экспериментальных животных ED-low семакс, напротив, корректировал исходный дефицит внимания и увеличивал значения ED-ratio (Obj_tR) в 4,2 раза ($192,8 \pm 33,8$ против $46,2 \pm 7$ соответствующего контроля, $p < 0,05$). Иные показатели поведения грызунов обоих фенотипов при повторном тестировании в ЗОКЛ не претерпевали статистически значимых изменений (Таблица 13).

Таблица 13. Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг/день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=14)	Семакс ED-high (n=14)	Контроль ED-low (n=14)	Семакс ED-low (n=18)
Ноотропная активность				
F_PtrN	6,0±0,5	8,7±0,6 [#]	6,8±0,6	7,5±0,7
PatrlN	1,4±0,1	1,1 ±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2
Тревожность				
F_ChTm	8,1±0,3	10,7±2,5	12,3±3,4	7,7±0,3
F_GITm	9,0±1,3	14,0±2,8	8,4±1,1	10,5±1,6
Двигательная активность				
T_ChTm	60,8±6,4	70,2±14,3	53,4±6,8	49,6±4,6
T_GITm	71,1±13,2	95,9±10,6	69,8±16,4	64,5±9,4
Индекс различения объектов				
Obj_tR	378,5±38,5	239,5±75,1 [#]	46,2±7 [*]	192,8±33,8 [#]

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, $p < 0,05$

3.3.4. Влияние субхронического введения производных адамантана на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1

При анализе результатов, полученных при поведенческом тестировании грызунов, получавших производные адамантана – мемантина гидрохлорид и ладастен, было обнаружено нормализующее влияние данных препаратов на индекс распознавания новых объектов в ЗОКЛ у фенотипа ED-low. Мемантин в исследуемых дозах 1 и 10 мг/кг увеличивал значения индекса в 2,6-2,7 раза в опытных группах в сравнении с контролем, получавшим инъекции физраствора (164,9±19,6 и 163,9±20,8 против 61,1±8,3 соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 15). Противоположный эффект препарата наблюдался у животных фенотипа ED-high – в эксперименте регистрировалось снижение показателя Obj_tR (до 201,6±24,1 и 170,6±27,3 против 334,6±50,4 в контрольной группе для доз 1 и 10 мг/кг соответственно, $p < 0,05$). Производное 2-аминоадамантана ладастен оказывал более выраженное воздействие на индекс ED-ratio

(Obj_tR). Под влиянием препарата значения ED-ratio у мышей с исходным дефицитом внимания возрасли в 4,8 раза ($275,5 \pm 37,2$ против $57 \pm 9,2$ в контроле той же субпопуляции, $p < 0,05$) (Таблица 14). Однако в то же время при субхроническом введении в исследуемой дозе ладастен достоверно снижал показатель уровня внимания ED-ratio у мышей субпопуляции ED-high (до $200,7 \pm 24,7$, $p < 0,05$) относительно контроля. Подобный эффект препарата сочетался с увеличением продолжительности пребывания в боковых отсеках лабиринта у животных ED-high (до $62,0 \pm 4,1$ в сравнении с $50,1 \pm 3,1$ в контрольной группе, $p < 0,05$).

Таблица 14. Влияние 3-х кратного введения ладастена (50 мг/кг день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы/ Показатель поведения	ED-High Контроль (n=21)	ED-High Ладастен (n=22)	ED-Low Контроль (n=15)	ED-Low Ладастен (n=18)
Ноотропная активность				
F_PtrN	$6,0 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,3$
PatrIN	$1,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$
Тревожность				
F_ChTm	$9,5 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,9$	$8,4 \pm 0,7$
F_GITm	$4,9 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,6$
Двигательная активность				
T_ChTm	$41,4 \pm 3,6$	$50,6 \pm 4,4$	$50,6 \pm 5,1$	$52,8 \pm 6,3$
T_GITm	$50,1 \pm 3,1$	$62,0 \pm 4,1^{\#}$	$53,6 \pm 6,6$	$51,1 \pm 2,8$
Индекс различения объектов				
Obj_tR (ED-ratio)	$329,6 \pm 43,2$	$200,7 \pm 24,7^{\#}$	$57 \pm 9,2^*$	$275,5 \pm 37,2^{\#}$

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, $p < 0,05$

Таблица 15. Влияние 3-х кратного введения мемантина (1 и 10 мг/кг день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы/ Показатель поведения		ED-High Контроль (n=20)	ED-High Мемантин (n=20)	ED-Low Контроль (n=15)	ED-Low Мемантин (n=17)
Ноотропная активность					
F_PtrN	Физраствор	7,2±0,5	-	6,9±0,7	-
	1 мг/кг	-	7,1±0,6	-	6,9±0,6
	10 мг/кг	-	7,4±0,6	-	6,3±0,4
PatrIN	1 мг/кг	1,4±0,2	1,3±0,2	1,3±0,1	1,2±0,2
	10 мг/кг	-	1,4±0,1	-	1,5±0,1
Тревожность					
F_ChTm	Физраствор	9,6±0,6	-	9,5±0,8	-
	1 мг/кг	-	8,6±0,7	-	9,1±0,5
	10 мг/кг	-	7,6±0,7 [#]	-	7,4±0,3 [#]
F_GITm	Физраствор	6,7±1,0	-	6,5±0,1	-
	1 мг/кг	-	10,1±2,2	-	6,4±0,9
	10 мг/кг	-	8,5±1,2	-	7,7±0,2
Двигательная активность					
T_ChTm	Физраствор	40,9±2,2	-	46,9±3,6	-
	1 мг/кг	-	38,5±3,6	-	52,9±4,2
	10 мг/кг	-	42,8±3,4	-	38,9±3,7
T_GITm	Физраствор	52,6±2,1	-	48,5±1,7	-
	1 мг/кг	-	57,5±3,5	-	51,1±3,0
	10 мг/кг	-	64,2±3,6 [#]	-	48,6±3,8
Индекс различения объектов					
Obj_tR (ED-ratio)	Физраствор	334,6±50,4	-	61,1±8,3 [*]	-
	1 мг/кг	-	201,6±24,1 [#]	-	164,9±19,6 [#]
	10 мг/кг	-	170,6±27,3 [#]	-	163,9±20,8 [#]

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, $p < 0,05$

3.3.5 Влияние субхронического введения препаратов с цереброваскулярной активностью на поведенческие характеристики субпопуляций аутбредных мышей CD-1

При субхроническом внутрибрюшинном введении (6 инъекций) 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 $248,2 \pm 19,3$ ($p < 0,05$), не оказывая влияния на данный показатель в опытной группе ED-high (Таблица 16). В то же время он увеличивал значения показателя тревожности (F_GITm), связанного с продолжительностью первого визита в боковой отсек, с $7,5 \pm 0,8$ до $9,8 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). У фенотипа ED-high в опытной группе субхроническое введение

препарата приводило к удлинению первого цикла патрулирования (F_PtrN) и общего времени в боковых отсеках лабиринта (T_GITm) в сравнении с соответствующим контролем.

При заключительном поведенческом тестировании животных, получавших ЛК-933 в дозе 9,3 мг/кг, эквиволярной использованной дозе тропоксина, была показана различная направленность действия данного вещества на внимание к объектам в лабиринте. 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. Продолжительность первого цикла патрулирования (F_PtrN) возрастала до $8,9 \pm 0,4$ против $7,3 \pm 0,6$ в контроле у данного фенотипа ($p < 0,05$). Показатели тревожности и двигательной активности в новой обстановке - время в центральном отсеке лабиринта (T_ChTm) и продолжительность первого визита в боковой отсек (F_GITm) – достоверно увеличивались (Таблица 17).

Таблица 16. Влияние субхронического введения тропоксина (10 мг/кг день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=15)	Тропоксин ED-high (n=16)	Контроль ED-low (n=15)	Тропоксин ED-low (n=15)
Ноотропная активность				
F_PtrN	$7,3 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,5^{\#}$	$8,2 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,6$
PatrIN	$1,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$
Тревожность				
F_ChTm	$8,4 \pm 0,8$	$8,9 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,9$	$9,6 \pm 0,9$
F_GITm	$7,7 \pm 1,1$	$8,6 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,8$	$9,8 \pm 0,7^{\#}$
Двигательная активность				
T_ChTm	$51,7 \pm 4,2$	$55,3 \pm 4,9$	$60,9 \pm 5,1$	$66,1 \pm 6,1$
T_GITm	$73,4 \pm 5,9$	$90,7 \pm 4,6^{\#}$	$80,6 \pm 4,7$	$80,2 \pm 8,7$
Индекс различения объектов				
Obj_tR	$416,9 \pm 41,0$	$401,6 \pm 28,6$	$68,3 \pm 7,0^*$	$248,2 \pm 19,3^{\#}$

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, $p < 0,05$

Оба производных тропана (тропоксин и ЛК-933) оказывали положительное влияние на уровень внимания в субпопуляции ED-low, увеличивая величину ED-ratio (Obj_tR) в 3,6 и 3,1

раза по сравнению с соответствующим контролем. При этом лишь тропоксин демонстрировал избирательность в отношении субпопуляции с исходным дефицитом.

Таблица 17. Влияние субхронического введения ЛК-933 (9,3 мг/кг день, в/б) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальная группа/Показатель поведения	Контроль ED-high (n=20)	ЛК-933 ED-high (n=20)	Контроль ED-low (n=19)	ЛК-933 ED-low (n=19)
Ноотропная активность				
F_PtrN	7,3±0,6	8,9±0,4 [#]	6,7±0,5	8,5±0,6 [#]
PatrIN	1,3±0,1	0,9±0,2	1,6±0,2	1,0±0,2 [#]
Тревожность				
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
Двигательная активность				
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
Индекс различения объектов				
Obj_tR	418,4±29,4	303,7±41,6 [#]	70,8±6,3 ^{**}	217,2±20,2 [#]

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 внутри обогащенного крестообразного лабиринта, обнаруженные у фенотипов мышей CD-1, регистрировались во всех проведенных сериях экспериментов в контрольных группах. Вводимые изучаемые препараты, как и атомоксетина гидрохлорид, оказывали нормализующее влияние на исходный дефицит внимания у субпопуляции ED-Low. Однако для ряда веществ отмечено разнонаправленное действие на данный параметр в тесте ЗОКЛ у подоопытных животных, в частности у субпопуляции ED-High. Кроме того, данный эффект также сочетался с изменением тревожности и двигательной активности у грызунов обеих субпопуляций. Атомоксетин (3 мг/кг), ГИЖ-290 (3 мг/кг), фенибут (70 мг/кг) и пантогам (100 мг/кг) при субхроническом введении проявили большую избирательность воздействия на поведение аутбредных мышей CD-1 в сравнении с другими исследуемыми препаратами.

Результаты, изложенные в разделе 3.3, опубликованы в работах с соавторами [3, 4, 41, 42, 43, 44, 46, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78].

3.4. Оценка нейрорецепторного профиля в структурах мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1

Анализ результатов экспериментов по радиолигандному связыванию позволил выявить следующие особенности нейрорецепторного профиля в структурах головного мозга аутбредных мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания (Таблица 18, Рисунки 7-9). В гиппокампе и префронтальной коре (ПФК) количество мест связывания лиганда $[G-^3H](+)$ МК-801, специфичного для NMDA-рецепторов, не различалось значимо у животных обеих субпопуляций. Сходные данные были получены и для D_1 -подтипа дофаминовых рецепторов стриатума, с использованием лиганда $[G-^3H]$ SCH 23390. Для D_2 -подтипа дофаминовых рецепторов, локализованных в ПФК, напротив, были установлены значимые отличия количественного показателя радиолигандного связывания B_{max} (фмоль/мг белка). У контрольных животных фенотипа ED-Low, демонстрировавших нативный дефицит внимания в тесте ЗОКЛ, отмечалась повышенная плотность данного подтипа рецепторов дофамина, $B_{max} = 982 \pm 40$ фмоль/мг белка против $B_{max} = 734 \pm 95$ фмоль/мг у фенотипа ED-High. Количество мест связывания радиолигандов $[G-^3H](-)$ Baclofen и $[G-^3H]$ LY354740, специфичных для ГАМК_B и mGluII-рецепторов соответственно, в ПФК грызунов ED-Low было снижено в сравнении теми же показателями у ED-High, $B_{max} = 97 \pm 2$ фмоль/мг и 1380 ± 66 фмоль/мг.

Таблица 18. Показатели радиолигандного связывания с рецепторами в структурах мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

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

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

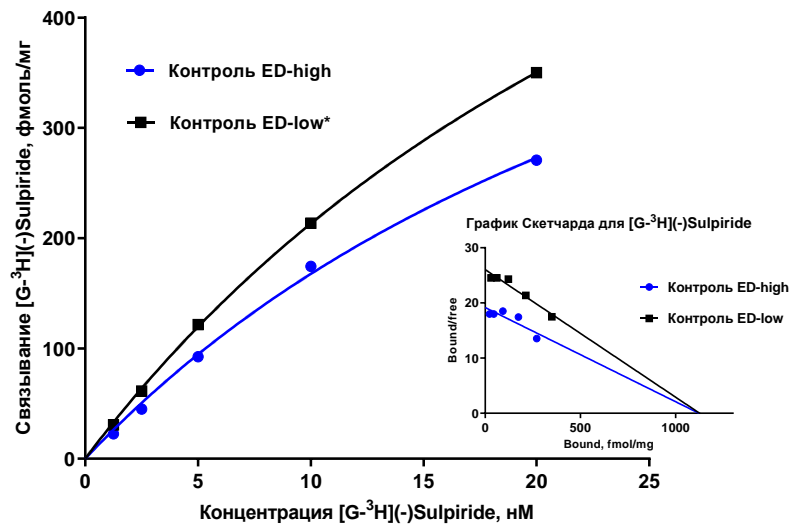


Рисунок 7. Характеристики радиолигандного связывания $[G-^3H]-(-)Sulpiride$ с D_2 -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (кривые насыщения и график Скотчарда)

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

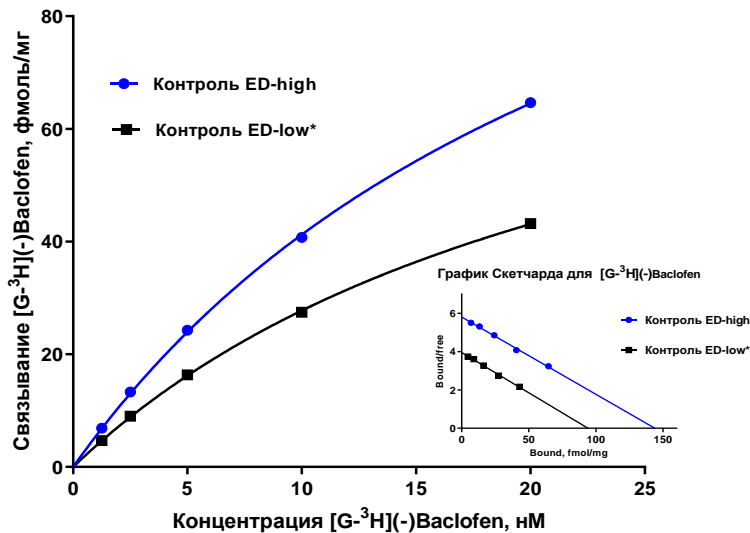


Рисунок 8. Характеристики радиолигандного связывания $[G-^3H]-(-)Vaslofen$ с $5HT_{2A}$ -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (кривые насыщения и график Скотчарда)

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

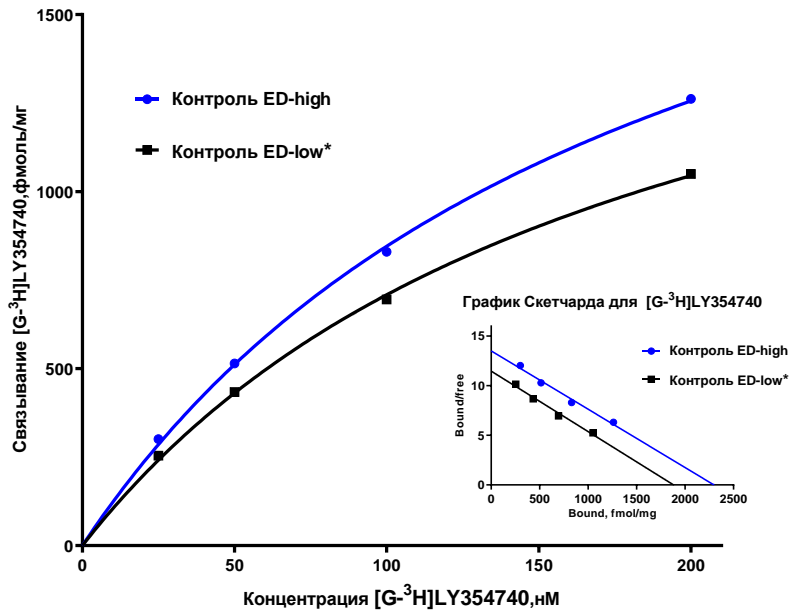


Рисунок 9. Характеристики радиолигандного связывания [G-³H]LY354740 с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (кривые насыщения и график Скетчарда)

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

Таким образом, при сравнительном анализе показателей радиолигандного связывания с указанными типами рецепторов в изучаемых структурах головного мозга можно отметить преимущественные различия между субпопуляциями мышей CD-1 именно в префронтальной коре. Нейрорецепторный профиль префронтальной коры животных субпопуляции ED-Low характеризовался увеличенной на 25% плотностью дофаминовых D₂-рецепторов и сниженными ее значениями для ГАМК_B и mGluII-рецепторов, на 34% и 18% соответственно.

Результаты, изложенные в разделе 3.1, опубликованы в работах с соавторами [45, 76].

3.5. Изучение влияния ноотропных препаратов на D₂, ГАМК_B и mGluII- рецепторы в структурах мозга *ex vivo*

3.5.1. Влияние атомоксетина гидрохлорида на связывание специфических радиолигандов с D₂, ГАМК_B и mGluII-рецепторами в структурах мозга *ex vivo*

Следующим этапом исследовательской работы явилось изучение влияния препарата сравнения атомоксетина гидрохлорида в дозе 3 мг/кг на параметры радиолигандного связывания с подтипами рецепторов, выбранных на основе проведенных ранее экспериментов.

Как показано в Таблице 19, внутрибрюшинное введение препарата оказывало влияние на изначальный характер распределения D₂-рецепторов, наблюдаемый в контрольных группах субпопуляций мышей CD-1. Атомоксетина гидрохлорид значительно снижал количество мест связывания [G-³H](-)Sulpiride в опытной группе ED-Low, B_{max} = 714,8±27,2 фмоль/мг в сравнении с контролем той же субпопуляции (p<0,05, F-критерий Фишера). В отношении количественных показателей плотности ГАМК_B и mGluII-рецепторов достоверных изменений не было установлено (Рисунки 10-12).

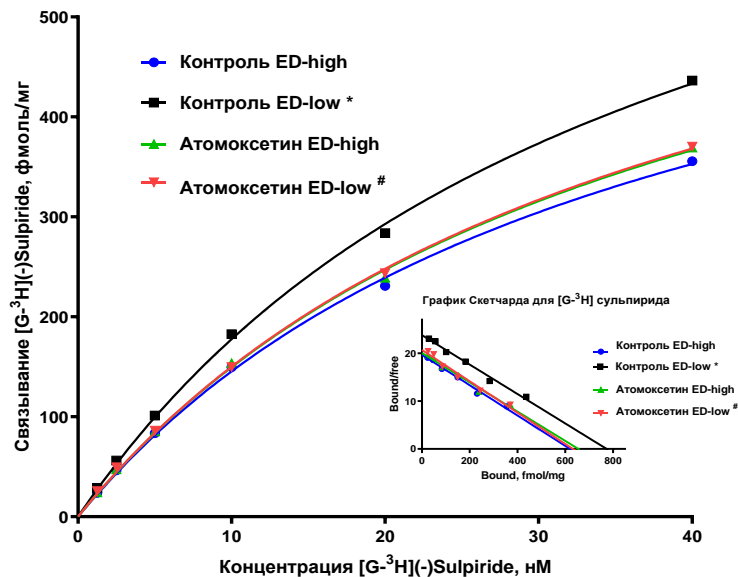


Рисунок 10. Влияние субхронического введения атомоксетина на радиолигандное связывание [G-³H](-)Sulpiride с D₂-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Таблица 19. Влияние субхронического введения атомоксетина гидрохлорида (3 мг/кг, внутривбрюшинно) 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- ³ H](-)Sulpiride		[G- ³ H](-)Baclofen		[G- ³ H]LY354740	
	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нМ	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нМ	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , 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 [#]	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, $p < 0,05$

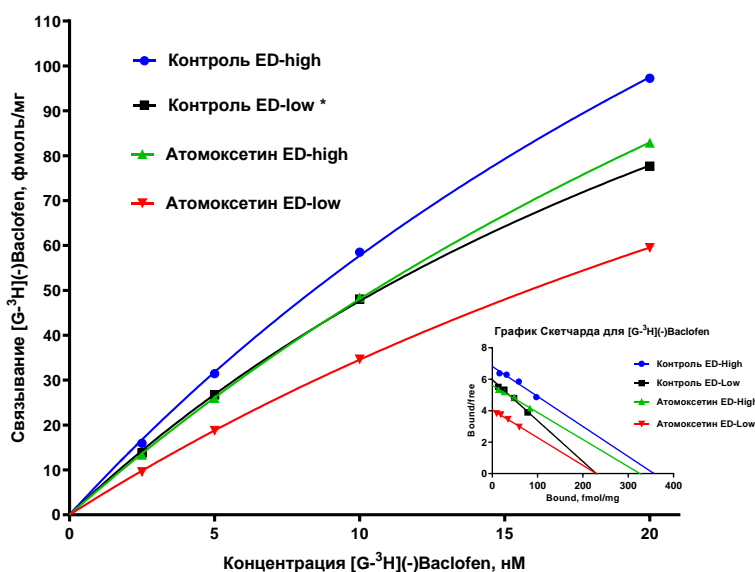


Рисунок 11. Влияние субхронического введения атомоксетина на радиолигандное связывание [G-³H](-)Baclofen с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скотчарда)

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

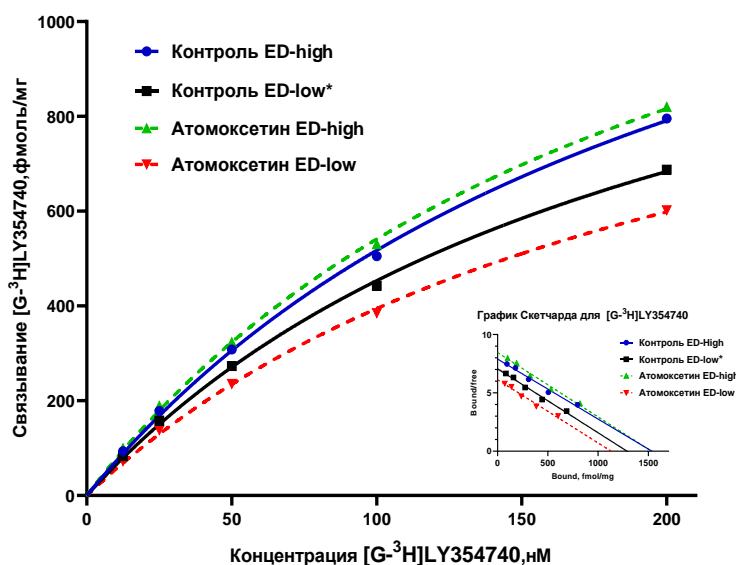


Рисунок 12. Влияние субхронического введения атомоксетина на радиолигандное связывание $[G-^3H]LY354740$ с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

3.5.2. Влияние ноотропных препаратов на связывание $[G-^3H](-)Sulpiride$ с D_2 -рецепторами префронтальной коры мышей субпопуляций CD-1 *ex vivo*

При субхроническом введении препараты рацетамовой группы, пирацетам и фенотропил, в исследуемых дозах не оказывали влияния на плотность дофаминовых D_2 -рецепторов префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (Таблица 20-21, Рисунки 13-14).

Таблица 20 Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с D_2 -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H](-)Sulpiride$	
	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	736 \pm 49	34,2 \pm 3,3
Пирацетам ED-high	707 \pm 23	32,1 \pm 1,5
Контроль ED-low	890 \pm 25*	29,4 \pm 1,2

Пирацетам ED-low	970±69	34,0±3,5
------------------	--------	----------

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

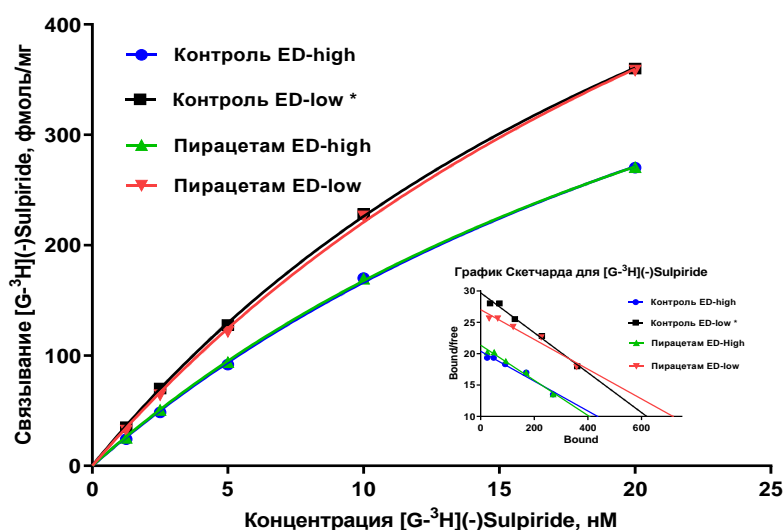


Рисунок 13. Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание [G-³H](-)Sulpiride с D₂-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скотчарда)

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

Таблица 21 Влияние субхронического введения фенотропила (100 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с D₂-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (m±S.E.M.)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [G- ³ H](-)Sulpiride	
	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нМ
Контроль ED-high	736,9±40,4	56±4,6
Фенотропил ED-high	740,2±21,8	61,7±2,6
Контроль ED-low	885,9±28,9*	61±2,9
Фенотропил ED-low	871,5±21,2	58,6±2,1

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

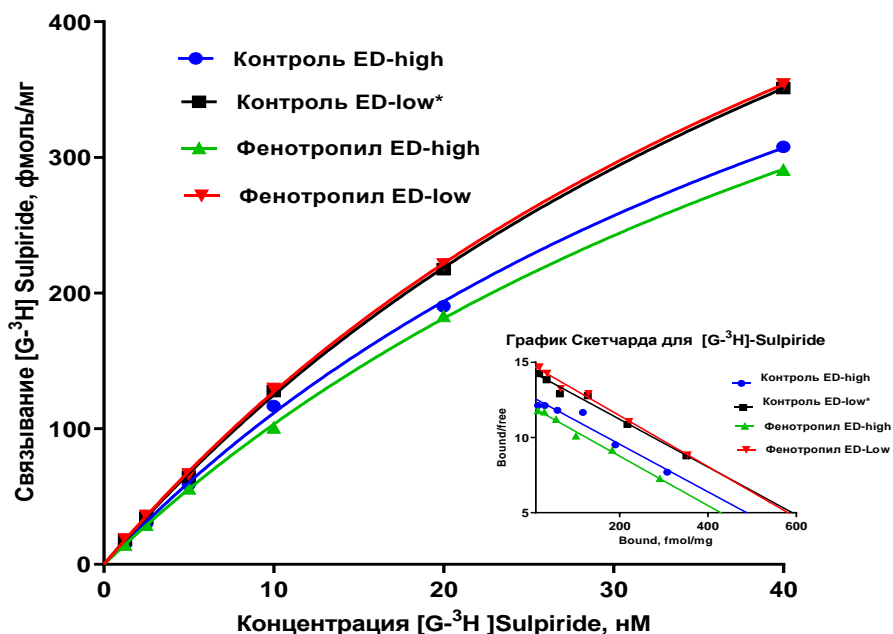


Рисунок 14. Влияние субхронического введения фенотропила (100 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание [G-³H](-)Sulpiride с D₂-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

В том же режиме введения ГИЖ-290, являющийся производным 4-фенилпирролидона, в дозе 3 мг/кг проявлял разнонаправленное действие на количественные показатели связывания [G-³H](-)Sulpiride с D₂-рецепторами префронтальной коры грызунов. У субпопуляции ED-High препарат снижал показатель B_{max} в опытной группе, что составляло 486 ± 11 фмоль/мг против 635 ± 41 фмоль/мг в соответствующем контроле. В ПФК животных ED-Low плотность D₂-рецепторов под воздействием исследуемого вещества корректировалась, $B_{max} = 578 \pm 34$ фмоль/мг ($p < 0,05$, F-критерий Фишера), и приближалась к контрольным значениям ED-High (Таблица 22, Рисунок 15).

Таблица 22 Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (3 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с D₂-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (m±S.E.M.)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [G- ³ H](-)Sulpiride	
	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нМ
Контроль ED-high	635±41	42,4±4,4
ГИЖ-290 ED-high	486±11 [#]	43,4±1,6
Контроль ED-low	792±45 [*]	46,6±1,8
ГИЖ-290 ED-low	578±34 [#]	43,5±4,1

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

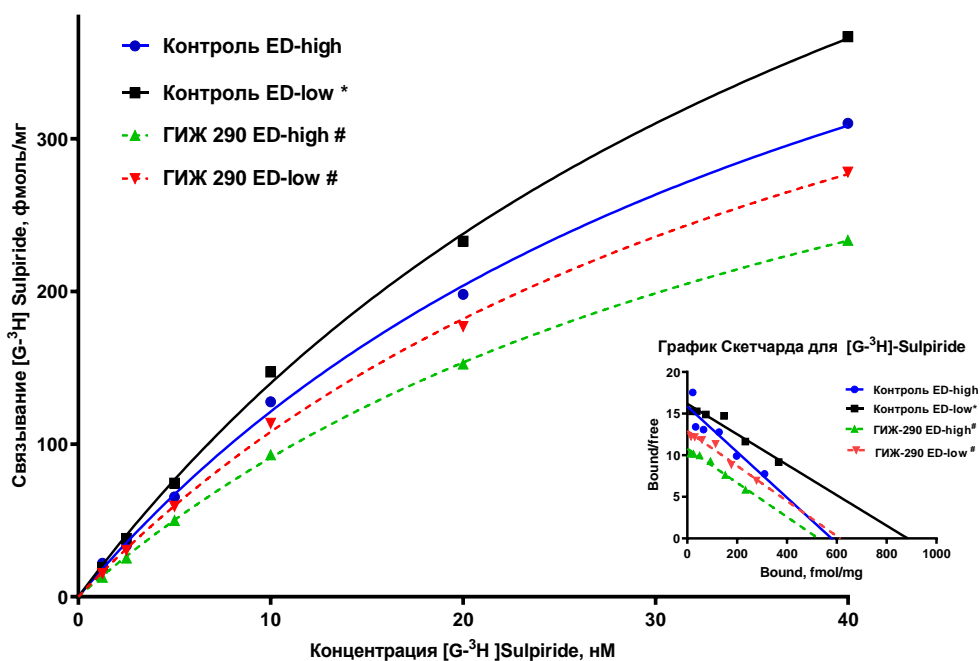


Рисунок 15. Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (3 мг/кг, внутривбрюшинно) на радиолигандное связывание [G-³H](-)Sulpiride с D₂-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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 в отношении плотности D_2 -рецепторов в ПФК мышей, дефицитарных по вниманию. При их субхроническом введении в выбранных дозах количество мест связывания $[G\text{-}^3H](\text{-})\text{Sulpiride}$ у грызунов ED-Low снижалось и в своих значениях было сопоставимым с контрольной группой ED-High. Данный эффект был сходным для указанных препаратов (Рисунки 16-18). Так, пантогам (100 мг/кг) и пантогам актив (200 мг/кг) снижали показатель B_{\max} в опытных группах на 22 % в сравнении с контролем в эксперименте, который соответствовал $B_{\max} = 700,2 \pm 34,7$ фмоль/мг и $B_{\max} = 671 \pm 18$ фмоль/мг соответственно ($p < 0,05$, F-критерий Фишера). У мышей фенотипа ED-Low фенибут в дозе 70 мг/кг уменьшал B_{\max} на 20,5 %, что составляло $707,2 \pm 17,5$ фмоль/мг против $890,6 \pm 39,2$ фмоль/мг у контроля того же фенотипа (Таблицы 23-25).

Таблица 23 Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с D_2 -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G\text{-}^3H](\text{-})\text{Sulpiride}$	
	B_{\max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	665,1 \pm 37,2	41,0 \pm 3,8
Пантогам ED-high	710,7 \pm 42,0	43,1 \pm 4,1
Контроль ED-low	901,4 \pm 44,5*	43,3 \pm 3,5
Пантогам ED-low	700,2 \pm 34,7 [#]	43,2 \pm 1

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

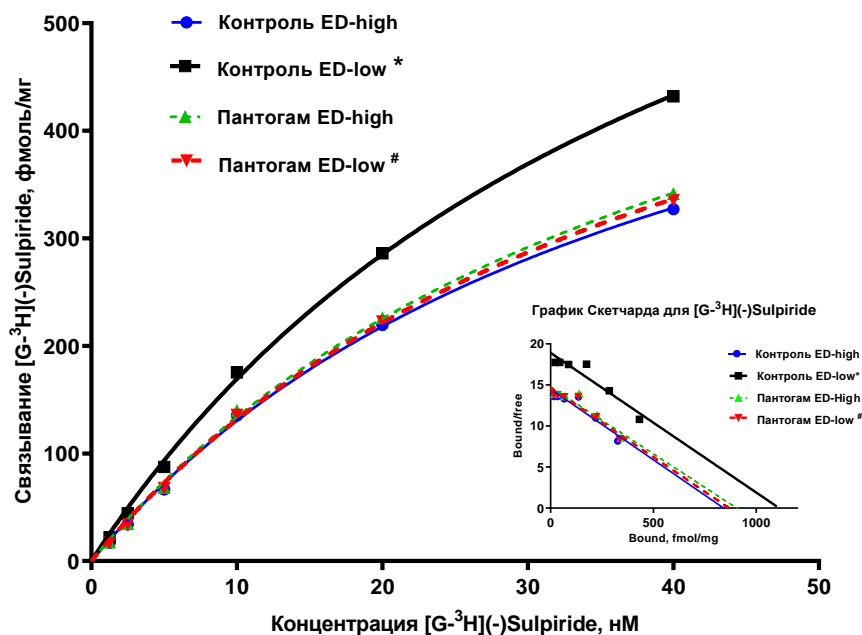


Рисунок 16. Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H](-)Sulpiride$ с D_2 -рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда). Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера, $p < 0,05$, #- статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера, $p < 0,05$.

Таблица 24 Влияние субхронического введения пантогама актив (200 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с D_2 -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H](-)Sulpiride$	
	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	737 ± 24	$56 \pm 4,6$
Пантогам актив ED-high	741 ± 40	$57,2 \pm 2,7$
Контроль ED-low	$869 \pm 29^*$	$61 \pm 2,9$
Пантогам актив ED-low	$671 \pm 18^\#$	$57,4 \pm 2,3$

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

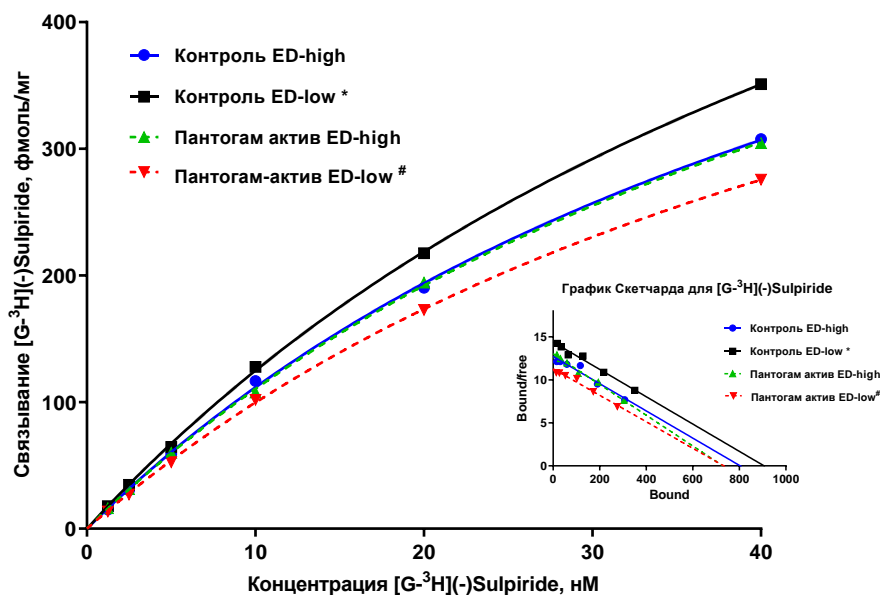


Рисунок 17. Влияние субхронического введения пантогама актив (200 мг/кг, внутривбрюшинно) на радиолигандное связывание $[G-^3H](-)Sulpiride$ с D_2 -рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Таблица 25 Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с D_2 -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H](-)Sulpiride$	
	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	$713,8 \pm 32,7$	$24,9 \pm 1,8$
Фенибут ED-high	$700,4 \pm 32,1$	$29,7 \pm 2$
Контроль ED-low	$890,6 \pm 39,2^*$	$26,3 \pm 1,8$
Фенибут ED-low	$707,2 \pm 17,5^\#$	$27,5 \pm 1$

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

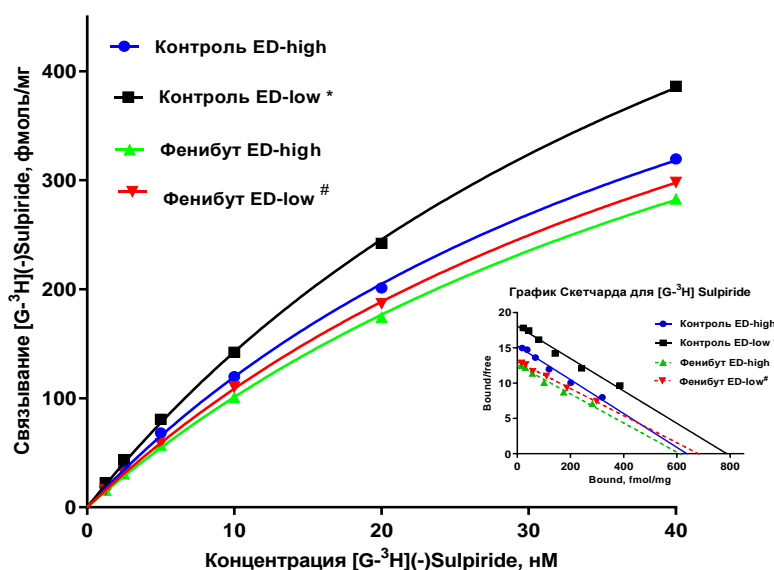


Рисунок 18. Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H](-)Sulpiride$ с D_2 -рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скотчарда)

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

При ежедневном субхроническом введении нейропептид семакс также оказывал избирательное влияние на плотность D_2 -рецепторов в ПФК мышей с нативным дефицитом внимания (Рисунок 19). В дозе 0,6 мг/кг препарат корректировал данный показатель и снижал его на 24 % по сравнению с контролем той же субпопуляции, $V_{max} = 673 \pm 23$ фмоль/мг (Таблица 26).

Таблица 26 Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с D_2 -рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H](-)Sulpiride$	
	V_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	714 ± 33	$24,9 \pm 1,8$
Семакс ED-high	742 ± 45	$26,5 \pm 2,5$
Контроль ED-low	$891 \pm 39^*$	$26,3 \pm 1,8$

Семакс ED-low	673±23 [#]	26,1±1,4
---------------	---------------------	----------

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

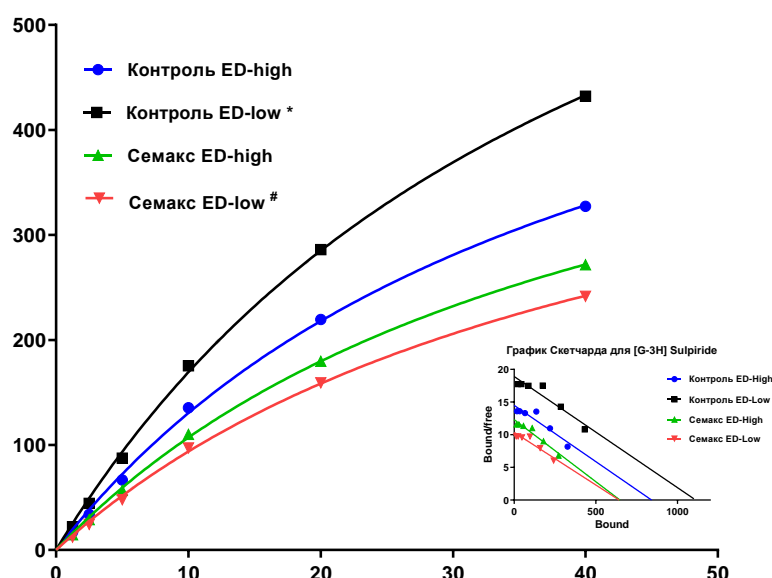


Рисунок 19. Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H](-)Sulpiride$ с D_2 -рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скотчарда)

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

3.5.3. Влияние ноотропных препаратов на связывание $[G-^3H](-)Vaslofen$ с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры мышей *ex vivo*

Субхроническое введение препаратов рацетамовой группы приводило к статистически значимым изменениям в количественных показателях радиолигандного связывания $[G-^3H](-)Vaslofen$ с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1. Пирацетам в дозе 200 мг/кг избирательно воздействовал на плотность данного подтипа ГАМК-рецепторов в ПФК у грызунов ED-Low до 230 ± 10 фмоль/мг в опытной группе против 139 ± 4 фмоль/мг у соответствующего контроля (Таблица 27, Рисунок 20).

ГИЖ-290 в подобранной экспериментальной дозе 3 мг/кг также проявлял избирательный характер действия на распределение ГАМК_B-рецепторов и увеличивал показатель B_{max} в ПФК субпопуляции ED-Low, в опытной группе 177±8 фмоль/мг в сравнении с 139±4 фмоль/мг в контрольной группе той же субпопуляции (Таблица 28, Рисунок 21).

Таблица 27 Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолгандного связывания с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутобредных мышей CD-1 (m±S.E.M.)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [G- ³ H](-)Baclofen	
	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нМ
Контроль ED-high	190±7	47,4±2,3
Пирацетам ED-high	206±5	47,8±1,7
Контроль ED-low	139±4*	44,9±1,9
Пирацетам ED-low	230±10 [#]	48,2±2,7

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

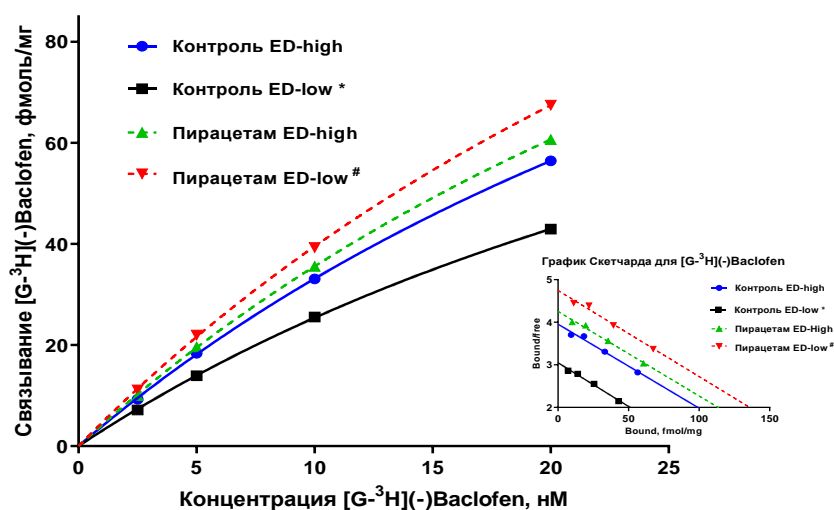


Рисунок 20. Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг, внутривенно) на радиолгандное связывание [G-³H](-)Baclofen с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скэтчарда)

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

Таблица 28 Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (3 мг/кг, внутривенно) на показатели радиоллигандного связывания с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G^{-3}H$]($-$)Baclofen	
	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	190 ± 7	$47,4 \pm 2,3$
ГИЖ-290 ED-high	$167 \pm 4,9$	$49,5 \pm 1,9$
Контроль ED-low	$139 \pm 4^*$	$44,9 \pm 1,9$
ГИЖ-290 ED-low	$177 \pm 8^\#$	$40 \pm 2,5$

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

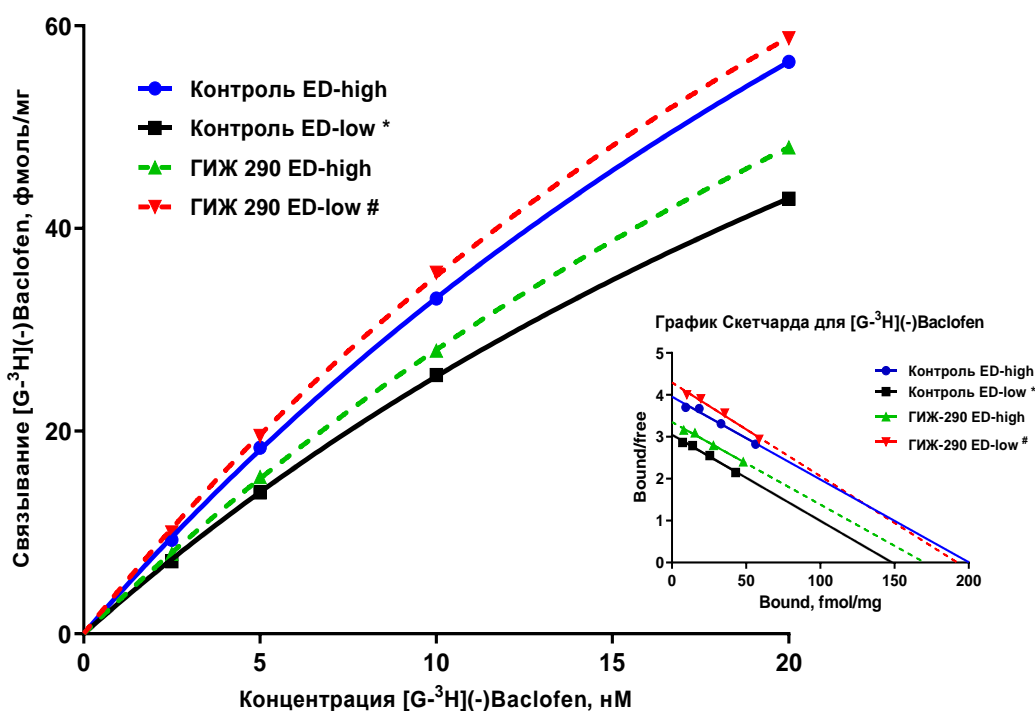


Рисунок 21. Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (3 мг/кг, внутривенно) на радиоллигандное связывание [$G^{-3}H$]($-$)Baclofen с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скотчарда)

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

Ноотропные препараты из группы производных ГАМК оказывали сходное воздействие на показатели радиолигандного связывания с изучаемым подтипом рецепторов в префронтальной коре головного мозга. Пантогам и пантогам актив приводили к увеличению B_{max} в опытной группе субпопуляции ED-Low ($p < 0,05$), что составило $138,6 \pm 1,1$ фмоль/мг и 136 ± 4 фмоль/мг против $96,5 \pm 2,3$ фмоль/мг и 96 ± 2 фмоль/мг у соответствующих контролей в серии экспериментов (Таблицы 29-30, Рисунки 22-23).

Таблица 29 Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G^{-3}H$](-)Baclofen	
	B_{max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	$148 \pm 4,2$	$24,8 \pm 0,9$
Пантогам ED-high	$123 \pm 1,3^{\#}$	$24,6 \pm 0,4$
Контроль ED-low	$96,5 \pm 2,3^*$	$25,9 \pm 1,1$
Пантогам ED-low	$138,6 \pm 1,1^{\#}$	$26,9 \pm 0,3$

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

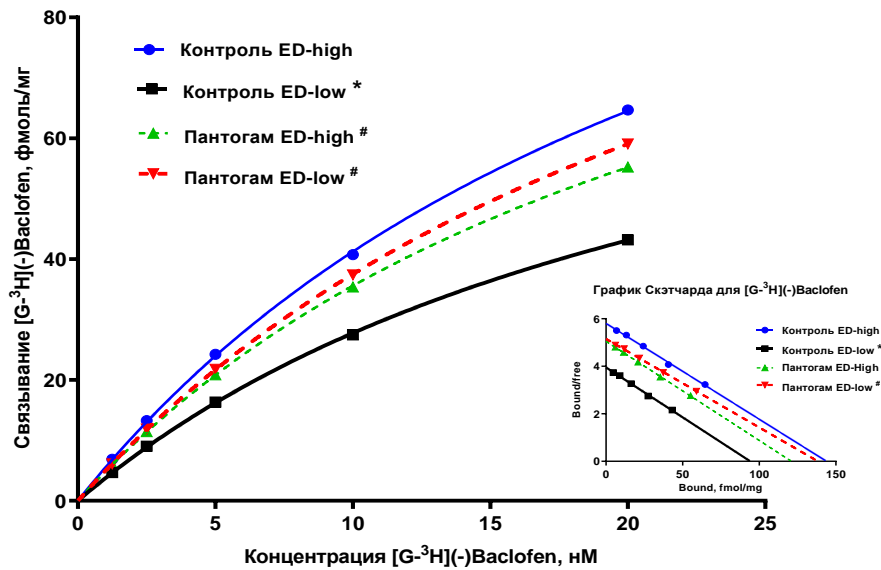


Рисунок 22. Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H](-)Baclofen$ с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скэтчарда)

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

Таблица 30 Влияние субхронического введения пантогама актив (200 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H](-)Baclofen$	
	B_{max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	148 ± 4	$24,8 \pm 0,9$
Пантогам актив ED-high	144 ± 4	$25,9 \pm 1,1$
Контроль ED-low	$96 \pm 2^*$	$25,9 \pm 1,1$
Пантогам актив ED-low	$136 \pm 4^\#$	$25,4 \pm 1,2$

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

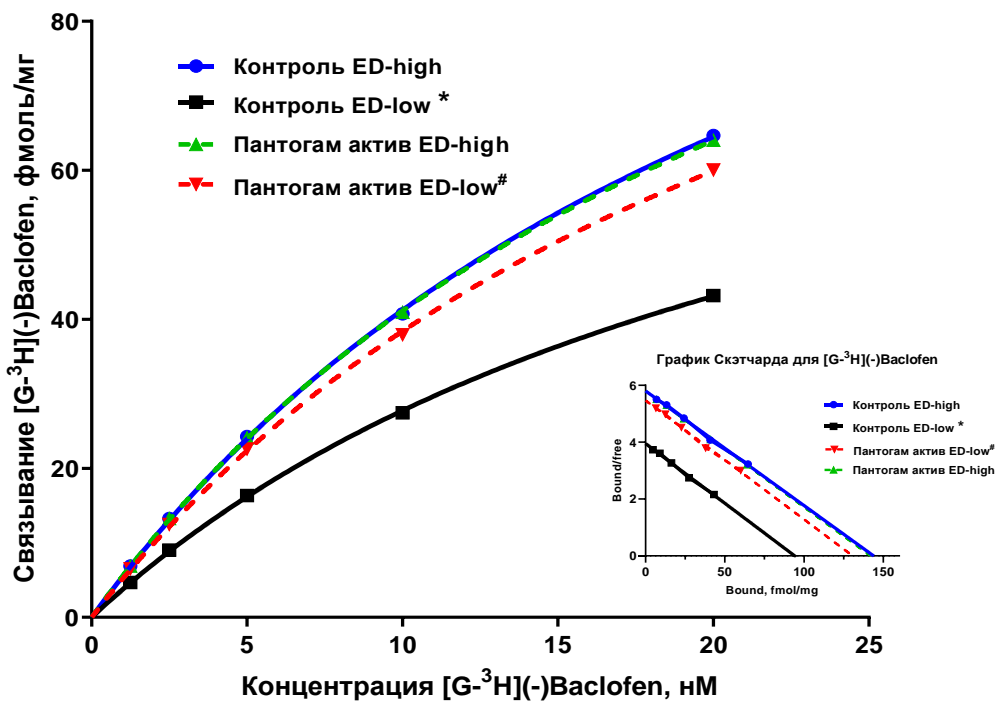


Рисунок 23. Влияние субхронического введения пантогама актив (200 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание [G-³H](-)Baclofen с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скэтчарда)

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

Статистически значимые различия между контрольной и опытной группами были установлены и в префронтальной коре грызунов, получавших инъекции фенибута в дозе 70 мг/кг (Таблица 29, Рисунок 24). Препарат избирательно воздействовал на плотность ГАМК_B-рецепторов у животных с дефицитом внимания, увеличивая значения B_{max} в опытной группе до 598 ± 14 фмоль/мг по сравнению с 399 ± 17 фмоль/мг в контроле той же субпопуляции ($p < 0,05$).

Таблица 29 Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G^{-3}H$]($-$)Baclofen	
	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	550 \pm 39	24,8 \pm 0,9
Фенибут ED-high	496 \pm 20	24,6 \pm 0,4
Контроль ED-low	399 \pm 17*	25,9 \pm 1,1
Фенибут ED-low	598 \pm 14 [#]	26,9 \pm 0,3

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

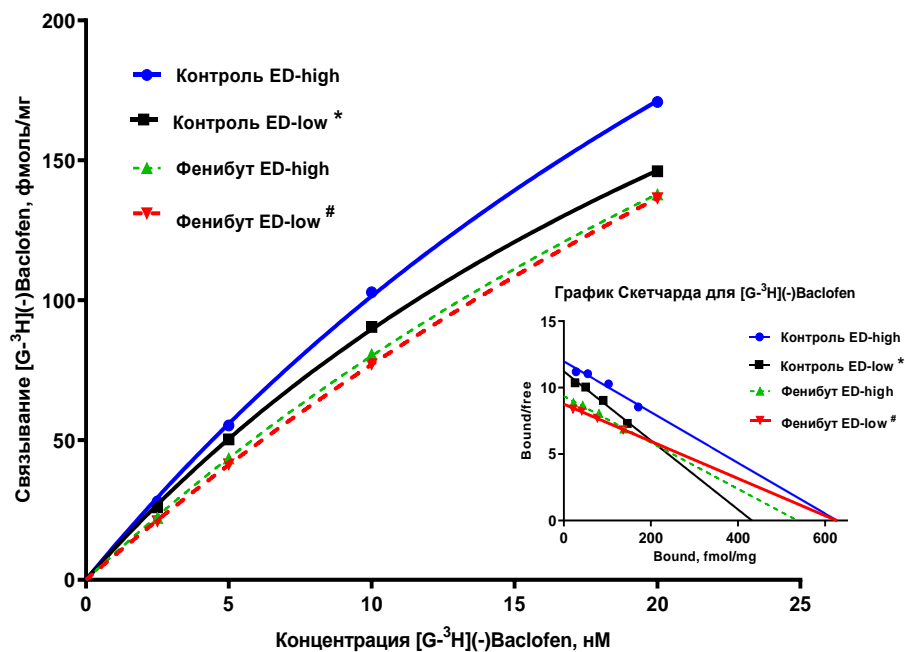


Рисунок 24. Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг, внутривбрюшинно) на радиолигандное связывание [$G^{-3}H$]($-$)Baclofen с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Семакс при его субхроническом введении в изучаемой дозе 0,6 мг/кг не оказывал воздействия на распределение ГАМК_B-рецепторов в префронтальной коре головного мозга у обеих субпопуляций животных (Таблица 30, Рисунок 25).

Таблица 30. Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 (m±S.E.M.)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [G- ³ H](-)Baclofen	
	B _{max} , фмоль/мг белка	K _d , нМ
Контроль ED-high	550±39	24,8±0,9
Семакс ED-high	470±19	24,6±0,4
Контроль ED-low	399±17*	25,9±1,1
Семакс ED-low	325±10	26,9±0,3

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

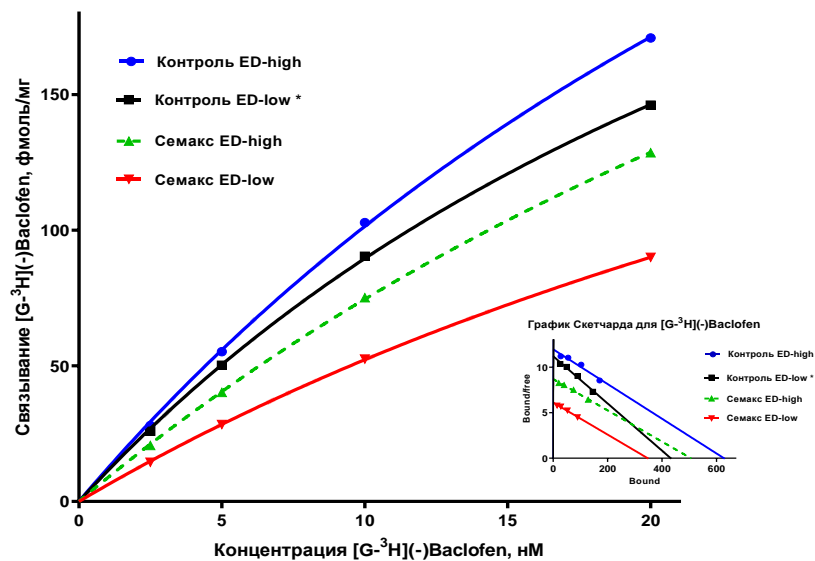


Рисунок 25. Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) на радиолигандное связывание [G-³H](-)Baclofen с ГАМК_B-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скотчарда)

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

3.5.4. 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 препаратов рацетамовой группы, получены следующие результаты. Субхроническое введение пирацетама не оказывало влияния на показатели плотности изучаемого подтипа глутаматных рецепторов в ПФК грызунов в обеих субпопуляциях (Таблица 31, Рисунок 26).

Таблица 31. Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G-^3H$]LY354740	
	B_{max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	1988 \pm 114,9	197,7 \pm 19,2
Пирацетам ED-high	1602 \pm 88,9	187,6 \pm 17,8
Контроль ED-low	1600 \pm 79,6*	184,2 \pm 16,6
Пирацетам ED-low	1361 \pm 67,7	180,3 \pm 15,5

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 ГИЖ-290 была установлена избирательность его действия на показатель B_{max} при субхроническом введении в дозе 3 мг/кг. У животных субпопуляции ED-Low препарат достоверно увеличивал количество мест связывания лиганда [$G-^3H$]LY354740, $B_{max} = 2430 \pm 101$ фмоль/мг против 1991,5 \pm 94,3 фмоль/мг в соответствующем контроле (Таблица 32, Рисунок 27).

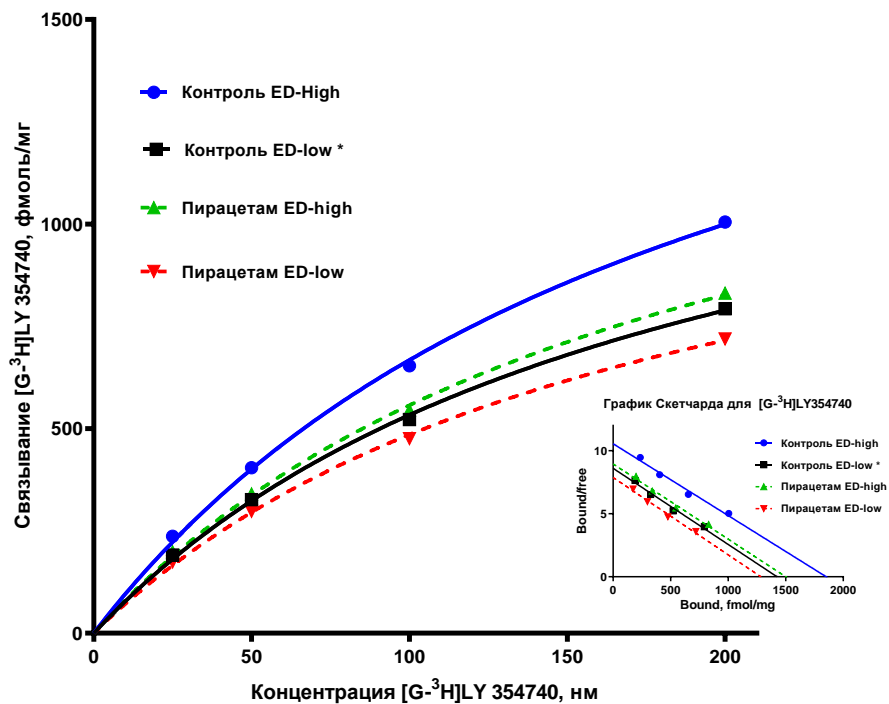


Рисунок 26. Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H]LY354740$ с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Таблица 32 Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (3 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H]LY354740$	
	B_{max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	2442 \pm 120	188,7 \pm 15,8
ГИЖ-290 ED-high	2317,6 \pm 135,1	182,2 \pm 18,3
Контроль ED-low	1991,5 \pm 94,3*	181 \pm 14,8
ГИЖ-290 ED-low	2430 \pm 101 [#]	192,8 \pm 13,6

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

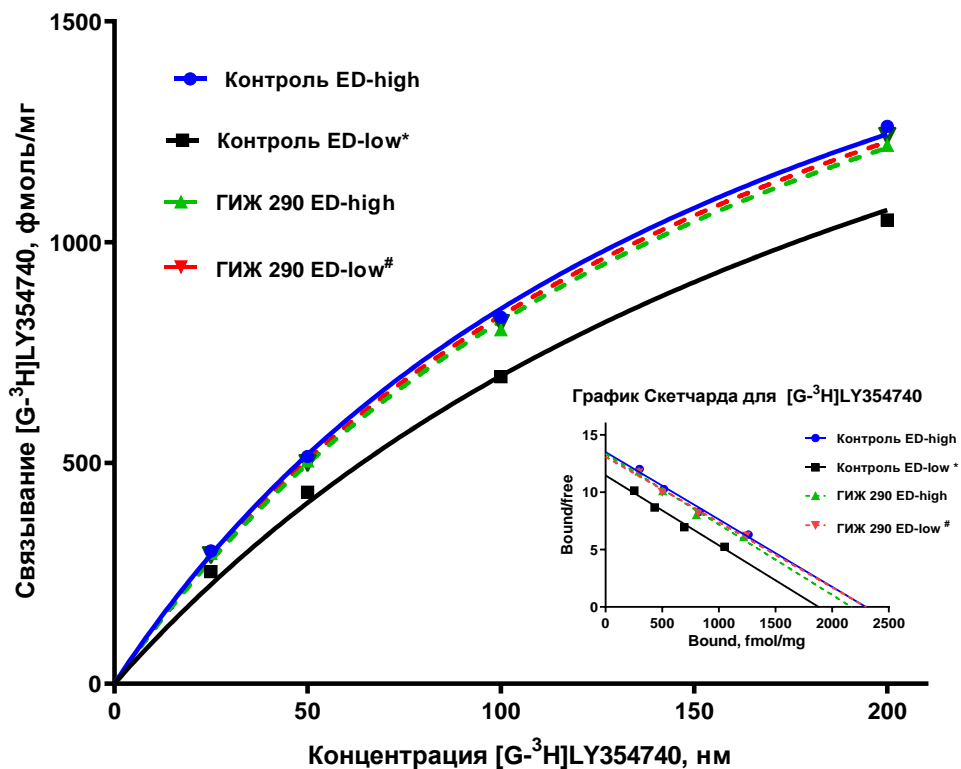


Рисунок 27. Влияние субхронического введения ГИЖ-290 (3 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H]LY354740$ с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Субхроническое введение пантогама в дозе 100 мг/кг не оказывало влияния на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами, $B_{max} = 1999 \pm 130,9$ фмоль/мг в опытной группе ED-High против $1990 \pm 116,5$ фмоль/мг у соответствующего контроля (Таблица 33, Рисунок 28). Пантогам актив в дозе 200 мг/кг также не оказывал влияния на плотность рецепторов в ПФК у животных опытной группы ED-Low, $B_{max} = 1549 \pm 90,8$ фмоль/мг против $1516 \pm 79,6$ фмоль/мг соответственно (Таблица 34, Рисунок 29).

Таблица 33 Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G^{-3}H$]LY354740	
	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	$1990 \pm 116,5$	$197,7 \pm 19,2$
Пантогам ED-high	$1999 \pm 130,9$	$191,2 \pm 21,3$
Контроль ED-low	$1516 \pm 79,6^*$	$184,2 \pm 16,6$
Пантогам ED-low	$1549 \pm 90,8$	$190,6 \pm 19,0$

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

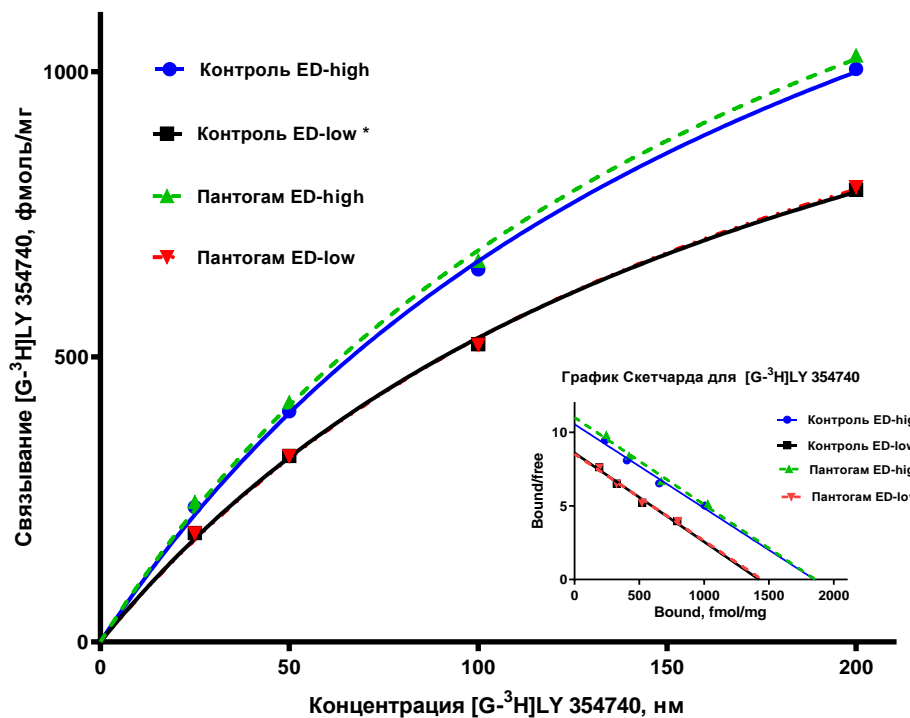


Рисунок 28. Влияние субхронического введения пантогама (100 мг/кг, внутривбрюшинно) на радиолигандное связывание [$G^{-3}H$]LY354740 с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Таблица 34 Влияние субхронического введения пантогама актив (200 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G\text{-}^3\text{H}$]LY354740	
	B_{\max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ
Контроль ED-high	2150 \pm 80,9	172,2 \pm 11,9
Пантогам актив ED-high	1902 \pm 96,5	194,3 \pm 16,7
Контроль ED-low	1771 \pm 70,2*	175,3 \pm 12,1
Пантогам актив ED-low	1630 \pm 79,3	178,3 \pm 15,1

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

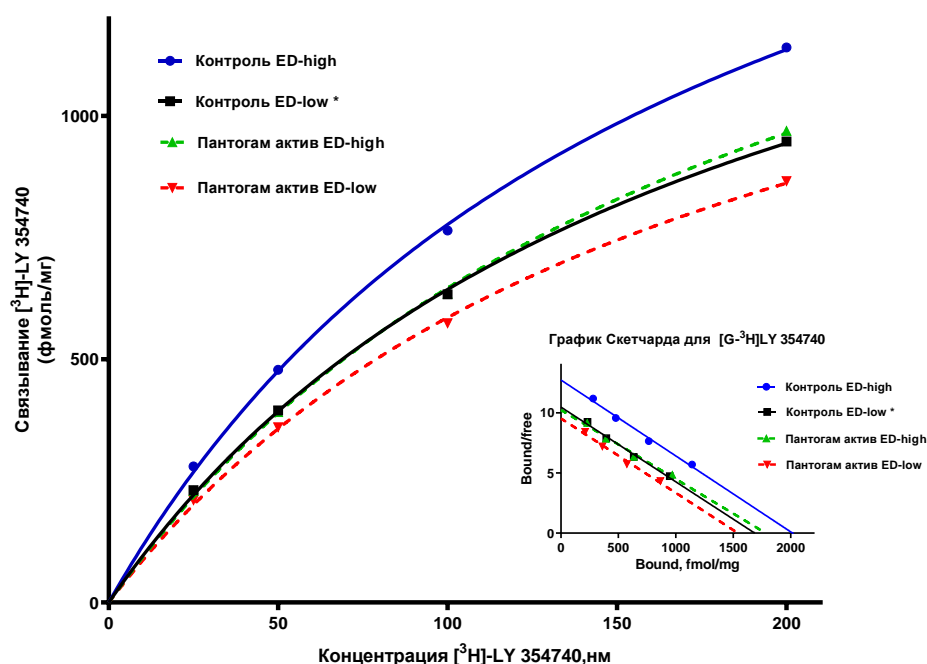


Рисунок 29. Влияние субхронического введения пантогама актив (200 мг/кг, внутривбрюшинно) на радиолигандное связывание [$G\text{-}^3\text{H}$]LY354740 с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Наиболее выраженные изменения величины V_{max} для mGluII-рецепторов были обнаружены в ПФК животных ED-Low, получавших β -фенил- γ -аминомасляную кислоту, фенибут, в дозе 70 мг/кг внутривнутрибрюшинно. Под воздействием препарата данный количественный показатель в опытной группе существенно возрастал, $V_{max}=2208\pm110$ фмоль/мг против 1380 ± 66 фмоль/мг в соответствующем контроле ED-Low (F -критерий Фишера, $p<0,05$), и был приближен к контрольным значениям ED-High (Таблица 35, Рисунок 30).

Таблица 35 Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m\pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания [$G^{-3}H$]LY354740	
	V_{max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	1681 \pm 90	221,6 \pm 20,8
Фенибут ED-high	1608 \pm 85	210,3 \pm 18,3
Контроль ED-low	1380 \pm 66*	206,8 \pm 16,7
Фенибут ED-low	2208 \pm 110 [#]	207,5 \pm 17,0

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

Нейропептид семакс в дозе 0,6 мг/кг в выбранном режиме введения увеличивал количество мест связывания [$G^{-3}H$]LY354740 в ПФК животных опытных групп субпопуляции ED-Low по сравнению с соответствующим контролем, $V_{max} = 2097\pm92,4$ фмоль/мг против $1762\pm69,2$ фмоль/мг в контроле (F -критерий Фишера, $p<0,05$), (Таблица 36, Рисунок 31).

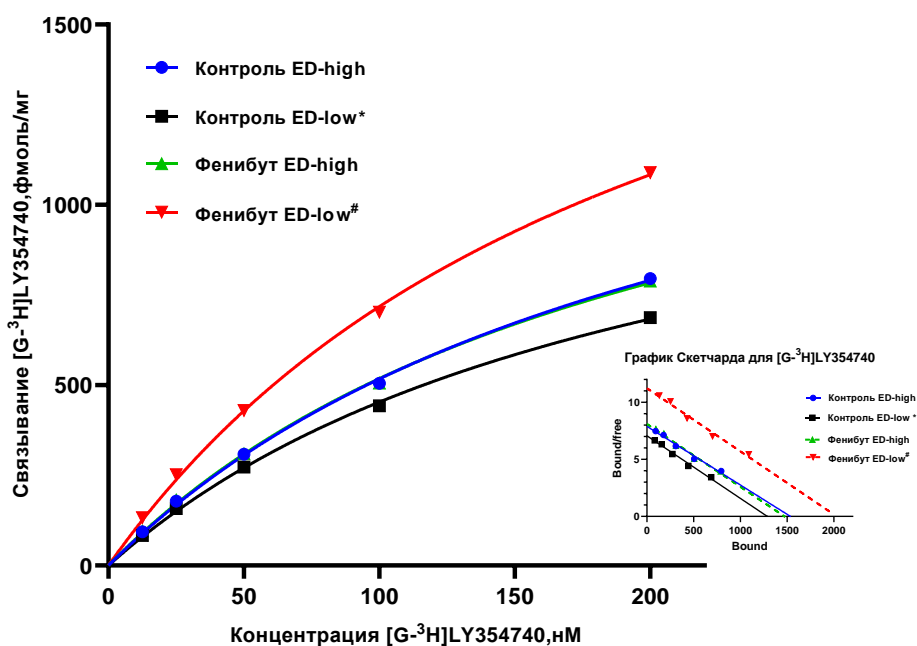


Рисунок 30. Влияние субхронического введения фенибута (70 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H]LY354740$ с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скэтчарда)

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

Таблица 36 Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривенно) на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами префронтальной коры субпопуляций аутбредных мышей CD-1 ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Показатели связывания $[G-^3H]LY354740$	
	B_{max} , фмоль/мг белка	Kd, нМ
Контроль ED-high	2114 \pm 82,9	172,2 \pm 11,9
Семакс ED-high	2437 \pm 99,2	173,5 \pm 12,4
Контроль ED-low	1762 \pm 69,2*	175,3 \pm 12,1
Семакс ED-low	2097 \pm 92,4#	183,1 \pm 13,9

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

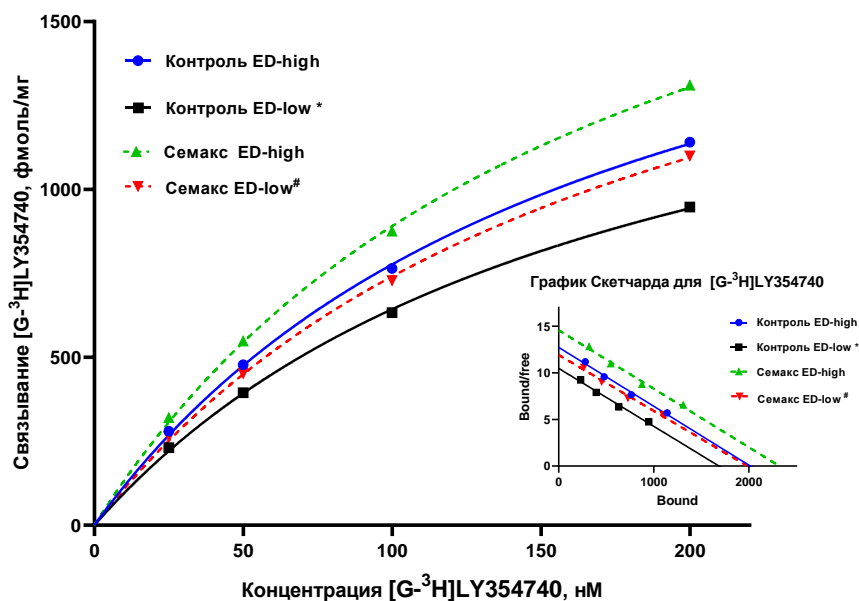


Рисунок 31. Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривенно) на радиолигандное связывание $[G-^3H]LY354740$ с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривая насыщения и график Скетчарда)

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

Анализ экспериментальных данных по радиолигандному связыванию *ex vivo* обнаруживает приоритетные различия между субпопуляциями мышей CD-1 в нейрорецепторном профиле префронтальной коры (ПФК) в сравнении с иными изученными структурами головного мозга, гиппокампом и стриатумом. Препарат сравнения атомоксетина гидрохлорид в выбранном режиме введения оказывает воздействие на плотность дофаминовых D₂-рецепторов в ПФК животных с нативным дефицитом внимания, не затрагивая данный показатель для остальных исследуемых типов рецепторов. Для ноотропных препаратов различной химической структуры установлены особенности в спектре их фармакологических эффектов в тканях ПФК грызунов обеих субпопуляций. Фенибут в дозе 70 мг/кг и ГИЖ-290 в дозе 3 мг/кг с высокой степенью избирательности корректировали показатели плотности D₂-, ГАМКв- и mGluII-рецепторов в ПФК фенотипа ED-Low.

Результаты, изложенные в разделе 3.5, опубликованы в работах с соавторами [42, 43, 44, 46, 47, 76, 78].

3.6. Изучение влияния ноотропных препаратов на показатели оборота моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей субпопуляций CD-1 с различной способностью к удержанию внимания

Анализ данных, полученных с помощью метода ВЭЖХ-ЭД, выявил значимые отличия в показателях оборота моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре (ПФК) животных контрольных групп субпопуляций с различной устойчивостью внимания. В сериях экспериментов 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 субпопуляции ED-High ($p < 0,05$). Соотношение ГВК/ДА, характеризующее внеклеточный метаболизм данного медиатора, у животных подтипа ED-Low также было увеличено в 1,5 — 3,4 раза ($p < 0,05$). Значения показателя 5-ГИУК/5-НТ, связанного с содержанием серотонина (5-НТ) и его метаболита (ГИУК), в изучаемой структуре мозга не различались достоверно между субпопуляциями (Таблицы 37-44). Субхроническое введение исследуемых препаратов приводило к следующим изменениям в нейрохимических показателях в ПФК подоопытных животных. Препарат сравнения атомoksetина гидрохлорид не оказывал воздействия на содержание указанных моноаминов и их метаболитов (Таблица 37).

Таблица 37 Влияние субхронического введения атомoksetина гидрохлорида (3 мг/кг, внутривентрикулярно) на показатели оборота моноаминов в префронтальной коре мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Атомoksetин ED-high	Контроль ED-low	Атомoksetин ED-low
ДОФУК/ДА	0,16 \pm 0,04	0,15 \pm 0,04	0,36 \pm 0,08*	0,38 \pm 0,06
ГВК/ДА	0,29 \pm 0,08	0,31 \pm 0,08	0,66 \pm 0,1*	0,75 \pm 0,1
5-ГИУК/5-НТ	0,39 \pm 0,04	0,34 \pm 0,03	0,39 \pm 0,03	0,4 \pm 0,03

Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, #- статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Препараты рацетамовой группы характеризовались различной избирательностью действия. У животных субпопуляции ED-Low, получавших инъекции ГИЖ-290 в дозе 3 мг/кг, показатель ДОФУК/ДА снижался на 56 % ($p < 0,05$) до уровня, сопоставимого с контролем ED-High, рассматриваемым в качестве нормы. Введение пирacetама корректировало скорость внутриклеточного и внеклеточного метаболизма дофамина в ПФК ED-Low, снижая показатели ДОФУК/ДА на 72 % и ГВК/ДА на 71 % в сравнении с соответствующим контролем данной

субпопуляции ($p < 0,05$). Значения показателя обмена серотонина 5-ГИУК/5-НТ, напротив, в опытной группе превышали контрольный уровень на 50 % ($p < 0,05$) (Таблица 38).

Наименьшая избирательность влияния на исследуемые параметры оборота нейромедиаторов была установлена для фенотропила, вводимого грызунам в дозе 100 мг/кг. Так, данный ноотропный препарат увеличивал соотношение ГВК/ДА как в ПФК субпопуляции ED-High, так и ED-Low, на 69 % и 134 % соответственно ($p < 0,05$). Показатель утилизации серотонина также был увеличен относительно контрольных значений у обеих субпопуляций, до 36 % и 60 % ($p < 0,05$). Скорость же внутриклеточного метаболизма дофамина под воздействием фенотропила в тканях ПФК животных обоих фенотипов снижалась, что составляло до 72 % относительно контрольных значений у ED-High и 55% у ED-Low ($p < 0,05$) (Таблица 38).

Среди ноотропных препаратов, являющихся производными ГАМК, пантогам и фенибут в экспериментально подобранных дозах оказывали сходное влияние на оба показателя оборота дофамина в ПФК животных фенотипа ED-Low. Пантогам в дозе 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 % ($p < 0,05$). Подобный характер действия регистрировался и в отношении внеклеточного оборота дофамина. Показатель ГВК/ДА при субхроническом введении пантогама был ниже контрольных значений на 39 %, при введении фенибута на 66 % соответственно ($p < 0,05$). Наряду с этим, в ПФК грызунов субпопуляции ED-High фенибут уменьшал скорость утилизации внутриклеточного дофамина на 43 % ($p < 0,05$). Пантогам актив в дозе 200 мг/кг вызывал увеличение соотношения ДОФУК/ДА у подтипа ED-High на 50 %, в опытной группе подтипа ED-Low показатель ГВК/ДА также возрастал на 51 % ($p < 0,05$). Под влиянием пантогама актив у грызунов без нативного дефицита внимания скорость метаболизма серотонина незначительно уменьшалась на 15 %. Данный показатель (5-ГИУК/5-НТ) у животных, исходно дефицитарных по вниманию, при введении фенибута возрастал на 130 % относительно контроля данной субпопуляции ($p < 0,05$) (Таблица 39). Нейропептид семакс при введении в изучаемой дозе не оказывал влияния на показатели метаболизма моноаминов в префронтальной коре животных обеих субпопуляций (Таблица 40).

Таблица 38 Влияние субхронического введения препаратов рацетамовой группы на показатели оборота моноаминов в префронтальной коре мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
Пирацетам 200 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,13±0,04	0,17±0,05	0,35±0,07*	0,10±0,01 [#]
ГВК/ДА	0,79±0,2	1,00±0,20	2,69±0,60*	0,79±0,20 [#]
5-ГИУК/ 5-НТ	0,17±0,01	0,38±0,20	0,20±0,02	0,30±0,02 [#]
Фенотропил 100 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,14±0,03	0,04±0,003 [#]	0,27±0,05*	0,10±0,01 [#]
ГВК/ДА	0,16±0,03	0,27±0,02 [#]	0,41±0,10*	0,96±0,10 [#]
5-ГИУК/ 5-НТ	0,22±0,02	0,30±0,02 [#]	0,20±0,01	0,32±0,02 [#]
ГИЖ-290 3 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ДА	0,30±0,06	0,48±0,1	0,65±0,09*	0,29±0,05 [#]
ГВК/ДА	0,54±0,09	0,59±0,1	1,07±0,35*	0,82±0,20
5-ГИУК/ 5-НТ	0,44±0,05	0,40±0,02	0,42±0,03	0,44±0,026

Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, # - статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Таблица 39 Влияние субхронического введения препаратов производных ГАМК на показатели оборота моноаминов в префронтальной коре мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
Пантогам 100 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ ДА	0,41±0,04	0,47±0,06	0,62±0,02*	0,38±0,03 [#]
ГВК/ДА	0,90±0,08	0,85±0,10	1,37±0,09*	0,80±0,05 [#]
5-ГИУК/ 5-НТ	0,45±0,05	0,49±0,08	0,50±0,07	0,52±0,04

Пантогам актив 200 мг/кг, внутрибрюшинно				
ДОФУК/ ДА	0,18±0,03	0,32±0,05 [#]	0,27±0,01 [*]	0,31±0,05
ГВК/ДА	0,35±0,05	0,53±0,08	0,55±0,06 [*]	0,83±0,12 [#]
5-ГИУК/ 5-НТ	0,34±0,01	0,29±0,01 [#]	0,32±0,01	0,31±0,01
Фенибут 70 мг/кг, внутрибрюшинно				
ДОФУК/ ДА	0,44±0,06	0,25±0,02 [#]	0,77±0,03 [*]	0,26±0,06 [#]
ГВК/ДА	1,83±0,29	1,13±0,18	2,97±0,37 [*]	0,88±0,21 [#]
5-ГИУК/ 5-НТ	0,48±0,06	0,62±0,07	0,33±0,04	0,76±0,13 [#]

Примечание: * - статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, # - статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Таблица 40 Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутрибрюшинно) на показатели оборота моноаминов в префронтальной коре мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Семакс ED-high	Контроль ED-low	Семакс ED-low
ДОФУК/ДА	0,20±0,01	0,17±0,02	0,35±0,06 [*]	0,33±0,07
ГВК/ДА	0,37±0,06	0,35±0,04	0,68±0,12 [*]	0,72±0,10
5-ГИУК/ 5-НТ	0,37±0,03	0,32±0,02	0,31±0,02	0,28±0,01

Примечание: * - статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, # - статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

В стриатуме животных контрольных групп с различной устойчивостью внимания показатели метаболизма дофамина и серотонина не отличались значимо между собой. Препарат сравнения атомоксетина гидрохлорид также не оказывал воздействия на содержание указанных моноаминов и их метаболитов в ПФК грызунов обеих субпопуляций (Таблица 41).

Таблица 41 Влияние субхронического введения атомоксетина гидрохлорида (3 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели оборота моноаминов в стриатуме мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
ДОФУК/ДА	0,031 \pm 0,002	0,028 \pm 0,001	0,027 \pm 0,001	0,023 \pm 0,06
ГВК/ДА	0,056 \pm 0,004	0,047 \pm 0,002	0,053 \pm 0,003	0,049 \pm 0,003
5-ГИУК/ 5-НТ	0,685 \pm 0,1	0,680 \pm 0,03	0,740 \pm 0,1	0,850 \pm 0,1

Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, # - статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Под влиянием субхронического введения пирacetама в стриатуме у ED-Low скорость внеклеточного метаболизма дофамина (ГВК/ДА) возрастала, что составляло 147 % от значений соответствующего контроля ($p < 0,05$). У грызунов ED-High, получавших фенотропил в дозе 100 мг/кг, регистрировалось снижение показателя ДОФУК/ДА по сравнению с контролем на 62 % ($p < 0,05$). Введение ГИЖ-290 не изменяло изучаемые нейрохимические показатели у обеих субпопуляций мышей (Таблица 42).

Таблица 42 Влияние субхронического введения препаратов рацетамовой группы на показатели оборота моноаминов в стриатуме субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
Пирacetам 200 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ ДА	0,019 \pm 0,001	0,017 \pm 0,001	0,023 \pm 0,001	0,063 \pm 0,01
ГВК/ДА	0,096 \pm 0,001	0,094 \pm 0,001	0,091 \pm 0,002	0,2 \pm 0,03 [#]
5-ГИУК/ 5-НТ	0,700 \pm 0,1	0,900 \pm 0,3	0,690 \pm 0,08	0,660 \pm 0,06
Фенотропил 100 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ ДА	0,026 \pm 0,001	0,01 \pm 0,001 [#]	0,025 \pm 0,001	0,036 \pm 0,01
ГВК/ДА	0,084 \pm 0,008	0,09 \pm 0,004	0,086 \pm 0,004	0,105 \pm 0,008
5-ГИУК/ 5-НТ	0,330 \pm 0,07	0,380 \pm 0,07	0,250 \pm 0,02	0,340 \pm 0,04
ГИЖ-290 3 мг/кг, внутривбрюшинно				
ДОФУК/ ДА	0,030 \pm 0,001	0,033 \pm 0,002	0,031 \pm 0,005	0,028 \pm 0,001
ГВК/ДА	0,112 \pm 0,005	0,115 \pm 0,007	0,110 \pm 0,005	0,113 \pm 0,004

5-ГИУК/ 5-НТ	0,299±0,028	0,320±0,056	0,351±0,055	0,309±0,56
-----------------	-------------	-------------	-------------	------------

Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, #- статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Среди изучаемых производных ГАМК только фенибут в дозе 70 мг/кг оказывал воздействие на показатели оборота моноаминов, в частности серотонина. Соотношение 5-ГИУК/5-НТ в стриатуме грызунов со исходным дефицитом внимания, получавших препарат, на 45 % превышало значения в соответствующей контрольной группе ($p < 0,05$) (Таблица 43).

Таблица 43 Влияние субхронического введения препаратов производных ГАМК на показатели оборота моноаминов в стриатуме субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Препарат ED-high	Контроль ED-low	Препарат ED-low
Пантогам 100 мг/кг, внутривенно				
ДОФУК/ДА	0,063±0,004	0,070±0,005	0,058±0,003	0,062±0,003
ГВК/ДА	0,140±0,008	0,137±0,006	0,145±0,006	0,150±0,004
5-ГИУК/ 5-НТ	0,610±0,051	0,620±0,045	0,607±0,049	0,612±0,042
Пантогам актив 200 мг/кг, внутривенно				
ДОФУК/ДА	0,061±0,003	0,062±0,004	0,062±0,003	0,060±0,002
ГВК/ДА	0,100±0,005	0,093±0,006	0,096±0,004	0,112±0,007
5-ГИУК/ 5-НТ	0,571±0,022	0,584±0,039	0,608±0,009	0,551±0,028
Фенибут 70 мг/кг, внутривенно				
ДОФУК/ДА	0,057±0,006	0,050±0,004	0,050±0,004	0,049±0,005
ГВК/ДА	0,156±0,015	0,169±0,033	0,203±0,074	0,142±0,018
5-ГИУК/ 5-НТ	0,674±0,100	0,812±0,053	0,620±0,117	0,989±0,083 [#]

Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, #- статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Введение нейропептида семакса приводило к значимым изменениям в обороте дофамина в стриатуме у субпопуляции ED-High. Относительно контрольных значений показатель

ДОФУК/ДА под действием препарата снижался на 31 %, ГВК/ДА – на 21% ($p < 0,05$) (Таблица 44).

Таблица 44 Влияние субхронического введения семакса (0,6 мг/кг, внутривбрюшинно) на показатели оборота моноаминов в стриатуме мозга субпопуляций мышей CD-1 (нмоль/г ткани, $m \pm S.E.M$)

Оборот моноаминов	Контроль ED-high	Семакс ED-high	Контроль ED-low	Семакс ED-low
ДОФУК/ДА	0,077 \pm 0,007	0,056 \pm 0,002 [#]	0,062 \pm 0,002	0,055 \pm 0,003
ГВК/ДА	0,112 \pm 0,003	0,086 \pm 0,005 [#]	0,101 \pm 0,004	0,099 \pm 0,004
5-ГИУК/ 5-НТ	0,589 \pm 0,081	0,516 \pm 0,023	0,582 \pm 0,069	0,506 \pm 0,025

Примечание: *- статистически значимое отличие между субпопуляциями, M-W test, $p < 0,05$, #- статистически значимое отличие между опытной и контрольной группами, M-W test, $p < 0,05$

Таким образом, результаты экспериментов с применением метода ВЭЖХ-ЭД указывают на возможность реализации нейрохимических эффектов изучаемых препаратов преимущественно в ПФК головного мозга мышей CD-1, но не в стриатуме. 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) и пантогам (100 мг/кг).

Результаты, изложенные в разделе 3.1, опубликованы в работе с соавторами [67].

Заключение

В настоящее время установлено, что одним из факторов формирования синдрома дефицита внимания как нейробиологического расстройства является нарушение структурированных связей между различными отделами головного мозга. На функциональном уровне наблюдаются отклонения в активировании области базальных ядер, таламуса, префронтальной коры, объединенных во фронто-стриарные и фронто-таламические круги, осуществляющие контроль поведения у животных и человека [35, 121]. В исследовательском поведении реализуются следующие процессы: настороженность, ориентирование и исполнение. Настороженность функционально связана с фронтальными и теменными участками коры полушарий, голубоватым пятном, где в роли ключевого нейромедатора в данном процессе выступает норадреналин. За ориентирование отвечают фронтальные поля глаз, участки височной и теменной долей коры полушарий, верхние двухолмие, подушка, в которых нейрональная активность модулируется ацетилхолином. Исполнительный компонент связан с фронтальной корой, стриатумом, передними участками поясной извилины, островком, и в указанных областях значительная часть нейрохимических процессов обусловлена дофамином [84, 174]. Префронтальная кора участвует также и в контроле эмоций, регулируя проявления импульсивности и отвлекаемости внимания, приводя поведение в соответствие с обстоятельствами окружающей среды [84, 94].

Результаты проведенного эксперимента, направленного на изучение возможной связи уровня внимания к объектам среды с показателями двигательной активности и тревожности в тестах ЗОКЛ и ПКЛ, свидетельствуют о существовании различных факторов (доменов), определяющих разнообразие поведенческих реакций животных. Корреляционный и факторный анализ указывают на отсутствие связи индекса внимания (Obj_tR) в ЗОКЛ с иными показателями поведения в указанных тестах [45]. Данные результаты позволяют предположить наличие не только дифференцированных нейрональных паттернов, контролирующих внимание и другие функции, но и возможность их отдельного фармакологического регулирования.

Одним из преимуществ модифицированного теста «закрытый крестообразный лабиринт», используемого в рамках разработанной модели синдрома дефицита внимания, является возможность комплексной оценки эффектов лекарственных препаратов при изучении их спектра действия [12]. Для атомоксетина гидрохлорида, вводимого в дозе 3 мг/кг субхронически, был установлен высокоизбирательный характер воздействия на поведение подоопытных животных. Препарат корректировал исходный дефицит внимания у грызунов

фенотипа ED-Low, не затрагивая остальные параметры поведения как у данной субпопуляции, так и у ED-High [43, 184]. Сходные результаты были получены в тесте ЗОКЛ и при исследовании свойств атомоксетина на валидированной модели СДВ— крысах SHR, что позволило использовать его в качестве препарата сравнения при дальнейшем изучении поведенческих эффектов различных ноотропов [185].

Согласно результатам поведенческого скрининга с использованием ЗОКЛ, исследуемые ноотропные препараты можно распределить в следующие категории в соответствии с наблюдаемыми эффектами. Фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) характеризовался наименьшей избирательностью воздействия на подопытных животных обоих фенотипов, оказывая выраженное активирующее влияние на локомоцию и снижая тревожность. При этом, как психостимулятор с анксиолитической, противосудорожной и антиамнестической активностью [80, 81], фенотропил отрицательно воздействовал на уровень внимания у фенотипа ED-High, тогда как у грызунов со сниженным вниманием эффект был противоположным [67].

Общим свойством группы изучаемых препаратов, объединяющей пикамилон (50 мг/кг) и 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 разнонаправленное действие на индекс внимания у субпопуляций грызунов, сочетавшееся с влиянием веществ также и на показатели тревожности и двигательной активности в ЗОКЛ. Однако следует отметить, что данные эффекты были выражены в меньшей степени в сравнении фенотропилом [75, 77].

Результаты, полученные для группы ноотропных препаратов, включающей в себя пирацетам (200 мг/кг), пантогам (100 мг/кг), пантогам-актив (200 мг/кг), фенибут (70 мг/кг), семакс (0,6 мг/кг), свидетельствуют о близости эффектов данных лекарственных средств и атомоксетина гидрохлорида. Спектр их действия на показатели поведения субпопуляций мышей CD-1 в ЗОКЛ характеризовался избирательностью влияния на уровень внимания у фенотипа ED-Low, незначительными изменениями параметров исследовательского поведения и локомоции [43, 44, 46, 47, 78]. Для соединения ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты), являющимся новым производным рацетама, также была обнаружена способность нормализовывать нативный дефицит внимания у животных в той же дозе, что и препарат сравнения (3 мг/кг) [42].

Таким образом, поведенческие эффекты препаратов-лидеров в экспериментально подобранных дозах являются сопоставимыми с таковыми у препарата сравнения атомоксетина гидрохлорида, широко применяемого в клинической практике у пациентов с СДВ. Выявленные в

предложенной экспериментальной модели СДВ особенности действия изучаемых ноотропов позволяют сделать вывод об их преимущественном влиянии на внимание как на когнитивную функцию. По уровню эффективности восстановления величины Obj_tR в субпопуляции ED-Low препараты можно расположить в следующей последовательности (по уменьшению): фенибут > атомоксетин = семакс > пантогам > пирацетам > пантогам актив.

Следует отметить, что вышеупомянутые лекарственные средства имеют не только различную химическую структуру, но и различные первичные нейрохимические мишени. К примеру, атомоксетин является блокатором обратного захвата норадреналина и дофамина [150], семакс – лигандом mGlu-рецепторов 2/3 типа [83], фенибут – агонистом ГАМК_B-рецепторов [44], что было установлено с помощью радиолигандного анализа *in vitro*. Следовательно, наблюдаемая в эксперименте коррекция уровня внимания при его моделируемом дефиците достигается за счет активации различных молекулярных мишеней.

По данным широкого спектра исследований с применением нейрофизиологических, генетических, фармакологических методов, патофизиология синдрома дефицита внимания имеет в своей основе функциональные и морфологические отклонения в областях фронтальной коры и полосатого тела [111, 130]. В указанных участках головного мозга катехоламиновая трансмиссия играет ключевую роль в процессах поддержания внимания и других когнитивных функций, исполнительном контроле движений [2, 116]. В экспериментах по радиолигандному связыванию *ex vivo* было показано, что для нейрорецепторного профиля структур головного мозга животных с различной нативной устойчивостью внимания характерным свойством являлась значимая дифференция распределения D₂-, ГАМК_B- и mGluII-рецепторов в области префронтальной коры [42, 43, 44, 45, 46, 47, 76]. Согласно литературным источникам, наличие функциональных взаимосвязей между катехоламиновой, гамк- и глутаматергической системами во фронтальных областях коры головного мозга млекопитающих создает предпосылки для поиска возможных терапевтических мишеней при патологии внимания, как правило, затрагивающей данную мозговую структуру [175].

Гипотеза о дофаминовом дефиците, проявляющемся в снижении синаптической активности катехоламинов при патологии внимания, сохраняет свою актуальность и подтверждается экспериментальными данными [164]. Дефект генов, кодирующих белки, связанные с обменом дофамина и катехоламинов в целом (дофаминовые D₂-, D₃- и D₄-рецепторы, DAT-транспортер, ферменты MAO-A, MAO-B, COMT), приводит к недостаточности дофамин-ассоциированных процессов в головном мозге [14, 154]. Локализованные в ЦНС рецепторы дофамина (D₁-D₅) принадлежат к двум семействам: D₁- и

D₅-подтипы объединены в D₁-семейство, D₂-, D₃- и D₄- в D₂-семейство. Дофаминовые рецепторы обоих семейств имеют сходную молекулярную структуру, насчитывающую 7 трансмембранных доменов, экстраклеточную N-петлю и цитозольный C-конец, определяемую различными вариантами их генов. Являясь метаботропными, рецепторы данной группы участвуют в сигнальных клеточных каскадах и регуляции биохимических процессов посредством взаимодействия с G-белками (Gs/Gi), активирующими (D₁-тип), либо ингибирующими (D₂-тип) работу аденилатциклазы и внутриклеточную концентрацию цАМФ [99]. Дофаминовые рецепторы широко экспрессируются нейронами ГМ, образующими нигростриарную, мезолимбическую, мезокортикальную дофаминергические подсистемы и имеющими связующие проекции в различные регионы ЦНС [2].

На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о вовлеченности дофаминовых D₂-рецепторов в патогенез СДВ [106], шизофрении [203] и депрессии [136]. В клеточных контактах этот подтип рецепторов может иметь пресинаптическую локализацию и регулировать таким образом процессы высвобождения и обратного захвата нейромедиатора по типу отрицательной обратной связи [128] и синаптогенеза [155]. Фармакологически D₂-рецепторы имеют высокую чувствительность к своему природному лиганду дофамину, а также к различным агонистам и антагонистам [89]. Применяемые в современной клинической терапии СДВ лекарственные средства, в первую очередь психостимуляторы, характеризуются направленным на компоненты дофаминергической и норадренергической систем действием, увеличивая концентрацию нейромедиаторов в синаптической щели и оптимизируя нарушенную нейротрансмиссию. Подобные эффекты характерны и для ингибитора обратного захвата норадреналина атомоксетина [110]. В ряде экспериментов с применением метода иммуногистохимии также было показано, что препарат снижал плотность D₂-рецепторов в префронтальной коре ГМ спонтанно-гипертензивных крыс SHR [165]. Обнаруженное корректирующее действие атомоксетина на избыточную плотность данного подтипа рецепторов дофамина в ПФК мышей CD-1 фенотипа ED-Low подтверждает возможную включенность звена дофаминергической системы во фронтальных областях коры в формирование дефицита внимания. Кроме того, полученные результаты могут указывать на соблюдение в предлагаемой животной модели СДВ таких требований, как «construct validity» и «predictive validity».

Воздействие ноотропных препаратов на распределение дофаминовых D₂-рецепторов в ПФК головного мозга характеризовалось избирательностью в отношении субпопуляций экспериментальных животных. По степени уменьшения соотношения величин B_{max}

(препарат/контроль) ноотропы образовали последовательность: семакс = пантогам = пантогам актив > фенибут > атомоксетин; (пирацетам неактивен). Наблюдаемый в эксперименте ЗОКЛ положительное влияние нейропептида семакса на параметр внимания у подоопытных животных ED-Low может быть опосредован модуляцией функционирования дофаминовых ауторецепторов при его субхроническом введении. Несмотря на сходное по своей величине воздействие производных ГАМК пантогама, пантогам актив и фенибута на количественные показатели для данного молекулярного маркера дефицита внимания (Bmax) в условиях *ex vivo*, результаты экспериментов по радиолигандному связыванию *in vitro* указывают на различное качественное взаимодействие препаратов с лигандами дофаминовых рецепторов – [G-³H]-сульпиридом (D₂), [G-³H]-SCH 23390 (D₁), [G-³H]-7-ОН-DPAT (D₃). Так, в префронтальной коре ни одно из веществ не влияло на связывание со специфическими лигандами. Однако разница для стереоизомеров пантогама и пантогама актив проявлялась по отношению к D₂-рецепторам в стриатуме – D-гопантотенат (пантогам) с ними не взаимодействовал, L-изомер гопантотеновой кислоты обладал IC₅₀=56,1 мкМ и проявлял себя как низкоаффинный лиганд данного подтипа рецепторов. Рацемическая гопантотеновой кислоты связывалась с D₂-рецепторами в стриатуме с IC₅₀=229±16 мкМ. На этом основании можно высказать предположение, что эффективность пантогама-актив обусловлена присутствием в нем L(S)-изомера [40, 78]. Обнаруженные особенности фармакодинамики изучаемых ноотропов позволяют предположить существование механизмов прямой и опосредованной регуляции ими нейрхимических процессов при недостаточности внимания в условиях экспериментального моделирования.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важнейшим тормозным нейромедиатором центральной и периферической нервной системы. Использование ГАМК вставочными интернейронами вызывает развитие гиперполяризации постсинаптической мембраны, результатом которой торможение нейрональной активности контролируемой клетки. ГАМК-ергическая система принимает участие в формировании эмоционального поведения, обработке информации, формировании осцилляторной активности, процессах созревания мозговых структур при онтогенезе. Рецепторы нейромедиатора, локализованные в ЦНС, подразделяются на следующие типы:

1. Ионотропные ГАМК_A/ГАМК_C.
2. Метаботропные ГАМК_B.

Ионотропные рецепторы ГАМК имеют в своей структуре нескольких субъединиц, сгруппированных в классы: α, β, γ, δ, ε, π и σ. Сочетание данных субъединиц приводит к образованию изоформ рецепторов, характеризующихся разной специфичностью [8, 64].

ГАМК_A-рецепторы фармакологически регулируются такими категориями психотропных препаратов, как например бензодиазепины и барбитураты, и связывание данных веществ с аллостерическим модулирующим сайтом в структуре молекулы рецептора приводит к развитию характерного эффекта – транквилизирующего, анксиолитического, седативного. ГАМК_B-рецепторы, так же, как и указанные выше подтипы рецепторы дофамина, относятся к большой группе G-протеин-сопряженных рецепторов, имеют сходное молекулярное строение и механизм участия во внутриклеточной передаче сигналов. В развивающемся мозге для ГАМК как нейромедиатора наблюдается участие в возбуждающей нейротрансмиссии, однако с возрастом данное свойство изменяется в противоположную сторону. Взаимодействие природного лиганда ГАМК с рецептором ГАМК_A-подтипа ведет к развитию тормозного постсинаптического потенциала. Для метаботропных рецепторов ГАМК_B-подтипа дополнительно характерна и пресинаптическая локализация, что способствует регуляции экскреции нейромедиатора как в самом гамк-ергическом синапсе, так и в других типах синапсов при наличии специализированных нейронных контактов [128]. Известно, что ГАМК_B-рецепторы опосредуют продолжительные ГАМК-зависимые реакции в ЦНС, запускающие сложные процессы взаимодействия различных нейромедиаторных систем, в частности активацию холинергической системы [9]. Передача сигнала в дофаминергических волокнах может зависеть от концентрации цАМФ и функционирования фосфодиэстеразы, катализирующей ее расщепление [132]. Образование вторичного внутриклеточного мессенджера цАМФ аденилатциклазой, активированной посредством G_s-белков, является также одним из возможных результатов функционирования данного подтипа рецепторов ГАМК. В связи с чем препараты, имеющие в своей химической структуре фрагменты молекулы ГАМК или образующие метаболит со сходной биологической активностью, могут рассматриваться как возможный фармакологический инструмент для воздействия на дофаминергическую и иные системы, вовлеченные в патогенез СДВ.

Корректирующее влияние препаратов рацетамовой группы, пирацетама (200 мг/кг) и ГИЖ-290 (3 мг/кг), может основываться на различных молекулярных механизмах реализации их наблюдаемых эффектов. Пирацетам обладает способностью стимулировать экспрессию нейротрофина BDNF [82], сниженный уровень которого обнаруживался в гиппокампах модельных животных с СДВ – крыс со спонтанной гипертензией (SHRs) [160]. Существует предположение, что участие этого нейротрофинового фактора, функционально связанного с катехоламинергическими системами мозга, может дополнять утвержденные доказательства «дофаминовой гипотезы» СДВ [200]. Для ГИЖ-290 установлено, что функциональной

мишенью его действия как антиконвульсанта являются ГАМК_В-рецепторы префронтальной коры мозга [49].

Ноотропы из группы производных ГАМК, пантогам и пантогам актив, способны напрямую связываться с ГАМК_А-рецепторами фронтальной коры мозга. В экспериментах *in vitro* было показано, что L-пантотенат и рацемическая форма гопантотеновой кислоты вытесняли меченный тритием лиганд ГАМК_А-рецепторов, [G-³H]-SR95531 (габазина), со значениями EC₅₀=22 мкМ и EC₅₀=37 мкМ соответственно [40]. Кроме того, для L-изомера в экспериментах по радиолигандному связыванию *in vitro* установлено сродство и к ГАМК_В-рецепторам [39]. Фармакодинамические характеристики фенибута, являющегося по своей структуре фенильным производным ГАМК, также были изучены в Лаборатории радиоизотопных методов исследований. В опытах *in vitro* наблюдалась фармакологически значимая конкуренция за связывание с сайтами на ГАМК_В-рецепторах как у баклофена (IC₅₀=0,50 мкМ), так и у фенибута, аналога баклофена (IC₅₀=0,85 мкМ). В отношении специфического лиганда ГАМК_А-рецептора [G-³H]-габазина и D₂-дофаминовых рецепторов [G-³H]-сульпирида данный конкурирующий эффект у изученных веществ, а также у используемого препарата сравнения атомoksetина, отсутствовал [44]. Полученные данные позволили уточнить возможный механизм действия изучаемых веществ на рецепторные компоненты гамк-ергической системы.

Таблица 45. Влияние баклофена и фенибута на показатели радиолигандного связывания *in vitro* с D₂-дофаминовыми, ГАМК_А- и ГАМК_В-рецепторами в префронтальной коре головного мозга

Препараты	Радиолиганды, IC ₅₀ (М)		
	[G- ³ H]-SR95531	[G- ³ H](-)Baclofen	[G- ³ H](-)Sulpiride
Баклофен (10 ⁻¹⁰ – 10 ⁻³)	>10 ⁻⁴	5,0*10 ⁻⁷	>10 ⁻⁴
Фенибут (10 ⁻¹⁰ – 10 ⁻³)	>10 ⁻⁴	8,5*10 ⁻⁷	>10 ⁻⁴
Атомoksetин (10 ⁻¹⁰ – 10 ⁻³)	>10 ⁻⁴	>10 ⁻⁴	>10 ⁻⁴

Таким образом, нормализация распределения ГАМК_В-рецепторов, как впервые охарактеризованных молекулярных предикторов дефицита внимания, в ПФК как целевой структуре ГМ может достигаться с помощью прямого и опосредованного фармакологического влияния на них изучаемых препаратов. Результирующая последовательность для ГАМК_В-

рецепторов и ноотропов может быть представлена следующим образом (по уменьшению влияния на величину Bmax): пирацетам > фенибут > пантогам > пантогам актив; (атомоксетин и семакс неактивны).

В последние годы в дополнение к «дофаминовой гипотезе» были получены данные, свидетельствующие о вовлечении глутаматергической нейромедиаторной системы в формирование СДВ [166]. Как важный нейромедиатор ЦНС, глутамат модулирует синаптическую пластичность, нейрональную активность – в том числе и секрецию дофамина. Процессы созревания областей головного мозга, отвечающих за обучение, консолидацию памяти в норме, требуют участия глутаматергической системы [167]. С использованием методов neuroimaging было показано, что патофизиология дефицита внимания может быть сопряжена с изменением глутаматергической трансмиссии в участках префронтальной коры головного мозга, что может быть связано с наблюдаемыми у пациентов различного возраста с диагностированным СДВ-Г особенностями функционирования глутаматных рецепторов и их генов (делециями, дупликациями и полиморфизмом) [125, 166]. Метаботропные глутаматные рецепторы II типа, включающие в себя mGluR2 и mGluR3, широко экспрессируются в областях мозга, связанных с когнитивными функциями, памятью и эмоциональным статусом. С использованием ортостерического агониста LY354740 было показано их наличие в таких участках ЦНС, как префронтальная кора, таламус, стриатум и гиппокамп. Данный подтип рецепторов имеет преимущественно пресинаптическую локализацию, что делает его важным регуляторным звеном в нейрохимических процессах [112, 156].

При сравнении спектра поведенческих, нейрорецепторных и нейрохимических эффектов лекарственных препаратов, изученных в данном исследовании у животных фенотипа ED-Low, 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, 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_B- и mGluII-рецепторов префронтальной коры мозга (Таблица 46, Рисунок 32). Стоит отметить, что и другие исследованные препараты-лидеры оказывали корректирующее действие прежде всего на функциональные звенья дофаминергической системы, что подтверждает ведущую роль данного нейромедиатора в патологических

процессах при СДВ («дофаминовая гипотеза») и возможность их регуляции при применении ноотропов. Охарактеризованные в исследовании потенциальные нейрорецепторные предикторы могут также указывать на возможную патогенетическую связь между СДВ и коморбидными ему заболеваниями, в частности эпилепсией [35, 202], депрессией и тревожными расстройствами [102, 144], вследствие сходных фармакологических мишеней и генетической предрасположенности.

Позитивная динамика изменения состояния пациентов с СДВ при включении ноотропных препаратов в протокол лечения может базироваться на их способности активировать корковые функции и нормализовывать субкортикальные взаимодействия, улучшать нейрометаболические процессы, которые являются легко уязвимыми при развитии данной патологии [35, 36]. Примечательно, что используемый в настоящее время подход к назначению лекарственных средств при СДВ имеет эмпирический характер. Результаты проведенного исследования позволяют уточнить механизм действия уже применяемых в терапии СДВ производных ГАМК – пантогама и пантогама актив, а также создают основу для дальнейшего изучения и возможного клинического использования препаратов-лидеров, выявленных в данном экспериментальном исследовании.

В целом, анализ полученных данных об эффектах изучаемых препаратов позволяет сделать вывод о разнообразных путях реализации их механизма действия в условиях моделируемого СДВ, что выгодно отличает их от традиционно применяемых психостимуляторов. Фармакологическая мозаика обнаруженных молекулярных мишеней, коррелирующих с дефицитом внимания, позволяет структурировать процесс поиска новых лекарственных средств для терапии данного заболевания в рамках концепции «препарат-рецептор-мишень».

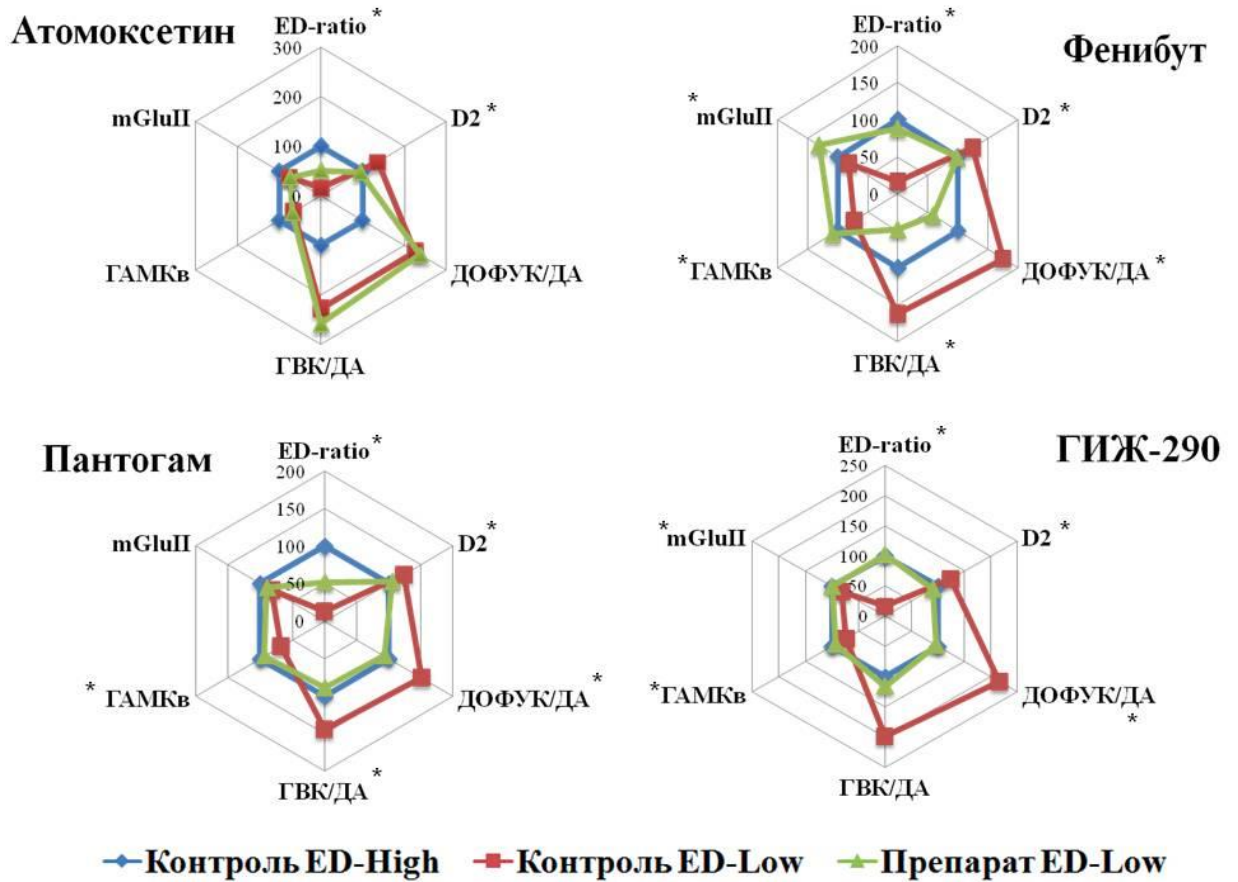


Рисунок 32. Профили фармакологической активности препаратов-лидеров у субпопуляции аутистических мышей CD-1 с нативным дефицитом внимания (ED-Low)

Примечание: данные по субпопуляции ED-High приведены для сопоставления с обнаруженными эффектами препаратов и значениями контрольных показателей у грызунов ED-Low

Таблица 46. Фармакологические эффекты изучаемых ноотропных препаратов в префронтальной коре мышей субпопуляции ED-Low при их субхроническом внутривенном введении.

Исследуемый препарат	Индекс ED-ratio	V _{max} D ₂ , фмоль/мг белка	Метаболизм дофамина		V _{max} ГАМК _v , фмоль/мг белка	V _{max} mGluII, фмоль/мг белка
			ДОФУК/ДА	ГБК/ДА		
Контроль ED-High	↑	↓	↓	↓	↑	↑
Контроль ED-Low	↓	↑	↑	↑	↓	↓
Атомоксетин 3 мг/кг	↑	↓	н/э	н/э	н/э	н/э
Пирацетам 200 мг/кг	↑	н/э	↓	↓	↑	н/э
ГИЖ-290 3 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

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 подопытных 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 D₂-рецепторов (+25 %) и ее сниженными значениями для ГАМК_B (-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 D₂-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_B-рецепторов в ПФК головного мозга мышей фенотипа ED-Low. Данный эффект был выражен в большей степени у пираретама (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 сокращений

БОС – биологическая обратная связь

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

МАО – моноаминооксидаза

МКБ-11 – Международная классификация болезней 11-го пересмотра

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НА – норадреналин

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФ – ретикулярная формация

СДВ – синдром дефицита внимания

ТКМП – транскраниальная микрополяризация

УФ – управляющие функции

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

5-HT – 5-гидрокситриптамин/серотонин

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

5-CSRT – 5-choice serial reaction time test - тест времени реакции на 5-последовательный выбор

6-OHDA – 6-гидроксидофамин

BDNF – brain-derived neurotrophic factor – нейротрофический фактор мозга

DAT – dopamine active transporter – транспортёр дофамина

DAT-KO – dopamine active transporter-knockout – нокаут по гену белка-переносчика дофамина

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition

LTP – long-term potentiation – долговременная потенция

LTD – long-term depression – долговременная депрессия

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

NET – norepinephrine transporter - транспортёр норадреналина

NMDA – N-метил-D-аспарагиновая кислота

ORT - object recognition task – тест распознавания объекта

SERT – serotonin transporter - транспортёр серотонина

SHR – spontaneously hypertensive rat - спонтанно гипертензивные крысы

SNAP-25 – synaptosomal-associated protein 25 kDa – синапсомно-ассоциированный белок 25 кДа

SSRT – stop-signal reaction time test - тест времени реакции на стоп-сигнал

STM – short-term memory – кратковременная рабочая память

VMAT-2 - vesicular monoamine transporter 2 – белок-транспортёр везикул моноаминов 2

WKY – Wistar-Kyoto – крысы Вистар-Киото

Список литературы

1. Анисимова Т. И. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: проблемы в семье и семейная терапия [Текст] / Т.И. Анисимова, С.Ю. Сурушкина // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – №. 3. - С. 9-12.
2. Баришполец, В.В Структурно-функциональная организация дофаминовой системы головного мозга [Текст] / В.В. Баришполец, О.Ю. Федотова, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 3. – С.44-49.
3. 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).
4. 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). .
5. Бочков Н. П. Генетика синдрома дефицита внимания и гиперактивности [Текст] / Н.П. Бочков, Е.Л. Лавров, А.В. Григоренко // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. – №. 8. – С. 9-14.
6. Бурчинский, С. Г. Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств [Текст] / С.Г. Бурчинский, Е.В. Демченко // Международный неврологический журнал. – 2016. – №. 6. – С. 85-90.
7. Бухтояров, И. Современный подход к лечению СДВГ [Текст] / И. Бухтояров, В.А. Куташов, А.С. Шульга // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1. – №. 17. – С. 3-7.
8. Великопольская, М.В. А. М. Никитина, Е. А. Сучков, Л. А. Смирнова Фармакодинамические и фармакокинетические свойства лекарственных средств, производных ГАМК, разработанных в ВОЛГТМУ [Текст]/ М.В. Великопольская, А.М. Никитина, Е.А. Сучков и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2016. - № 2. - С.22-25.
9. Воронина, Т.А. Место пантогама в ряду препаратов с ноотропным и нейропротекторным действием [Текст] / Т.А. Воронина // Пантогам и пантогам актив.

Клиническое применение и фундаментальные исследования. Под ред. В.М. Копелевича. — М.: Триада-Фарм, 2009. - 187 с. - С. 11-30.

10. Воронина, Т.А., Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив [Текст] / Т.А. Воронина, С.А. Литвинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 8. – С. 132-139.

11. Воронина, Т.А. Когнитивные нарушения и ноотропные препараты: механизм действия и спектр эффектов [Текст] / Т.А. Воронина // Нейрохимия. – 2023.– Т. 40. – №. 2.– С. 121-131.

12. Воронина, Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия: влияние на стратегию поведения в исследовательском крестообразном лабиринте / Т.А. Воронина, Р.У. Островская, Т.Л. Гарибова // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – 2012. – Т. 1. – С. 282-283.

13. Востриков В.В. Место пираретама в современной практической медицине [Текст] / В.В. Востриков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – №. 1. – С. 14-25.

14. Гасанов Р.Ф. Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания (обзор литературы) [Текст] / Р.Ф. Гасанов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2010. – №. 1. – С. 4-9.

15. Гасанов, Р.Ф. Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [Текст] / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2006. – Т. 6. – №. 2. – С. 75.

16. Глушкина, А.Р. Восстановительная терапия у детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [Текст] / А.Р. Глушкина, Т.А. Глушкина, А.Ф. Неретина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №. 1. - С. 124-126.

17. Глущенко, В.В. Оптимизация работоспособности пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью антидепрессантами [Текст] / В.В. Глущенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т. 8. – №. 4. - С. 60-64.

18. Глущенко, В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга // М.: Бином. – 2013. - 320 с.

19. Голдберг, Э. Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация // М.:

Смысл. – 2003. – 335 с.

20. Гончарова, О.В. Распространенность, диагностика и методы коррекции синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей [Текст] / О.В. Гончарова, П.А. Ветров П.А., О.В. Горшков // Медицинский совет. – 2012. – №. 12. - С. 96 -103.

21. Гривенников И.А. Молекулярно-генетические подходы к пептидной фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний: автореф. дис. ... док. биол. наук: 14.00.25, 03.00.03 / Гривенников Игорь Анатольевич. - М., 2006. - 42 с.

22. Громова, О.А. Коррекция витаминного статуса при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью [Текст] / О.А. Громова, Л.М. Красных, О.А. Лиманова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2. – №. 4. – С. 33-39.

23. Гузева, В. И. Федеральное руководство по детской неврологии [Текст] / В.И. Гузева В.И и др. // Под ред. Гузевой В.И. - М.: Специальное изд-во мед. кн. (СИМК). -2016. - 649 с.

24. Евсегнеев, Р.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: новые возможности в лечении психических и поведенческих расстройств. Обзор литературы [Текст] / Р.А. Евсегнеев, Е.Р. Евсегнеева // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – №. 3. – С. 104-116.

25. Жуков, А.О. Вызванные дефицитом йода задержка психического развития и синдром дефицита внимания (клинико-эпидемио-логическое исследование) [Текст] / А.О. Жуков // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2007. – Т. 107. – №. 6. – С. 4-16.

26. Заваденко, Н.Н. Фармакотерапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гопантеновой кислоты [Текст] / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова, И.Н. Вакула и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 5. – С. 39-45.

27. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности в амбулаторной практике: вопросы диагностики и лечения [Текст] / Н.Н. Заваденко // Психиатрия. – 2013. – №. 3. – С. 48-53.

28. Заваденко, Н.Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в диагностике и лечении [Текст] / Н.Н. Заваденко // Журнал медико-биологических исследований. – 2014. – №. 1. - С. 31-39.

29. Заваденко, Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения [Текст] / Н.Н. Заваденко // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7. – №. 1. – С. 54-62.
30. Заваденко, Н.Н. Клиническое применение пиритинола в нейропедиатрии [Текст] / Н.Н. Заваденко, Ю.Е. Нестеровский, Е.В. Козлова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – №. 4. – С. 32-37.
31. Заваденко, Н.Н. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования [Текст] / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №. 19. – С. 42-47.
32. Заваденко, Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: выбор оптимальной продолжительности лекарственной терапии [Текст] / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – №. 10. – С. 28-32.
33. Заваденко, Н.Н. Тревожность у детей с гиперактивностью и дефицитом внимания: терапевтическая эффективность пирасетама [Текст] / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – №. 3. – С. 11-19.
34. Заваденко, Н.Н. Диагностика и лечение синдрома дефицита внимания у детей [Текст] / Н.Н. Заваденко, Т.Ю. Успенская, Н.Ю. Суворинова // Журнал неврологии и психиатрии. – 1997. – №. 1. – С. 57-61.
35. Заваденко, Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте /Н.Н. Заваденко // Учебное пособие для вузов – М.: Издательство Юрайт, 2019. – 274 с.
36. Заваденко, Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей: нейропластичность и возможности применения ноотропов [Текст]/ Н.Н. Заваденко // Нейрохимия –2023. - Т. 40. – № 2. – С. 146–156.
37. Зиновьева, О.Е. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей [Текст] / О.Е. Зиновьева, Е.Г. Роговина, Е.А. Тыринова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №. 1. - С. 4-8.
38. Киспаева Т.Т. Физиотерапевтическая коррекция когнитивных нарушений в клинике нервных болезней [Текст] / Т.Т. Киспаева // Медицина и экология. – 2009. – №. 3 (52). - С. 9-14.

39. Ковалёв, Г.И. Качественные и количественные особенности взаимодействия пантогама и пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов *in vitro* [Текст] / Г.И. Ковалёв, Ю.Ю. Фирстова, Д.А. Абаимов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – №. 3. – С. 39-43.
40. Ковалёв, Г.И. Роль рецепторного компонента в нейрхимическом механизме действия пантогама и пантогама актив./ Г.И. Ковалев // Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. Под ред. В.М. Копелевича. — М.: Триада-Фарм, 2009. - 187 с. - С. 129-139.
41. Ковалёв, Г.И. «Синдром дефицита внимания»: новая модель для скрининга и фармакологическое изучение [Текст] / Г.И. Ковалёв Г.И., Н.А. Сухорукова, Р.М. Салимов // Материалы 11-го Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии» - 2015. - 474 с. - С. 206.
42. 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 и др. // Биомедицинская химия. – 2022. – Т. 68. – №. 5. – С. 367-374.
43. Ковалёв, Г.И. Влияние пантогама и атомоксетина на устойчивость внимания и распределение дофаминовых D2 и ГАМКВ-рецепторов у мышей с моделью дефицита внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, Н.А. Сухорукова, Е.В. Васильева и др. // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67. – №. 5. – С. 402-410.
44. 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 и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84. – №. 4. – С. 3-11.
45. Ковалев, Г.И. Нейрорецепторный профиль и поведение субпопуляций мышей CD-1, различающихся устойчивостью внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, Н.А. Сухорукова, Р.М. Салимов и др. // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37. – №. 1. – С. 1-9.
46. Ковалёв, Г.И. Влияние пирарцетама на рецепторные системы мозга мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания [Текст] / Г.И.Ковалёв, Н.А. Сухорукова, Е.А. Кондрахин и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55. – №. 8. – С. 10-14.
47. Ковалёв, Г.И. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость

внимания у мышей CD-1 через модуляцию D2-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга [Текст] / Г.И. Ковалёв, Н.А. Сухорукова, Е.А. Кондрахин и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84. – №. 6. – С. 3-10.

48. Ковалёв, Г.И. Влияние пираретама и ацефена на NMDA и никотиновые рецепторы мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте [Текст] / Г.И.Ковалёв, Ю.Ю. Фирстова, Р.М. Салимов и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 71. – №. 1. – С. 12-17.

49. Ковалев, И.Г. Участие глутаматных и ГАМК-рецепторов в противосудорожном эффекте леветирацетама и производного 4-фенипирролидона (ГИЖ-290) у крыс [Текст] / И.Г.Ковалёв, Н.А. Сухорукова, Е.А. Кондрахин и др. // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34. – №. 4. – С. 335-343.

50. Котов, А.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Клиническая лекция [Текст] / А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелеева и др. // Русский журнал детской неврологии. – 2015. – №. 2. - С. 52-54.

51. Кропотов, Ю.Д. Лечение детей с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью при помощи метода ЭЭГ-биологической обратной связи [Текст] / Ю.Д. Кропотов, В.А. Гринь-Яценко, Л.С. Чутко и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – Т. 47. – №. 3. – С. 37-40.

52. Кропотов, Ю.Д. Применение пептидных биорегуляторов в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков [Текст] / Ю.Д. Кропотов, Л.С. Чутко, В.А. Гринь-Яценко // Медицинский академический журнал. – 2002. – Т. 2. – №. 2. – С. 58-63.

53. Кудрин, В.С. Различия в механизмах ауторецепторной регуляции биосинтеза и высвобождения дофамина в подкорковых структурах мозга крыс [Текст] / В.С. Кудрин, И.И. Мирошниченко, К.С. Раевский // Нейрохимия. – 1988. – Т. 7. – №. 1. – С. 3-8.

54. Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений //М.: Издательский центр «Академия» – 2003. – 384 с.

55. Маслова, О.И. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10%(гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей [Текст] / О.И. Маслова, В.М. Студеникин, И.В. Чибисов и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3. – №. 4. – С. 52-57.

56. Мачинская, Р.И. Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор) [Текст] / Р.И. Мачинская // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2003. – Т. 53. – №. 2. – С. 133-151.
57. Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://mkb11.online/>
58. Морозова, Е.А. Перинатальная патология мозга и ее неврологические последствия: СДВГ и эпилепсия [Текст] / Е.А. Морозова // Лечащий врач. – 2011. – №. 5. – С. 58-61.
59. Ньюкиктъен, Ч. Детская поведенческая неврология: в 2 т. / Ч. Ньюкиктъен; под ред. Н.Н. Заваденко. - М.: Теревинф, 2020 — 1-2 т.
60. Пизова, Н.В. Синдром дефицита внимания и гиперактивности [Текст] / Н.В. Пизова // Consilium medicum. Педиатрия. – 2012. – №. 2. – С. 27-31.
61. Полунина, А.Г. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и антисоциальное поведение у детей: неврологические аспекты [Текст] / А.Г. Полунина, Д.М. Давыдов, Е.А. Брюн. //Русский журнал детской неврологии. – 2007. – Т. 2. – №. 1. – С. 22-30.
62. Роговицина, О.Р., Левитина Е.В. Магне-В6 в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей [Текст] / О.Р. Роговицина, Е.В. Левитина // Нервные болезни. – 2005. – №. 3. - С. 26-29.
63. Самотруева, М.А. Экспериментальные модели поведения [Текст] / М.А. Самотруева, Д.Л. Теплый, И.Н. Тюренков // Журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2009. – Т. 27. – №. 2. – С. 140–152.
64. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. 2-е изд. перераб. и доп. – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 640 с.
65. Студеникин, В.М. Пептидный препарат для интраназального введения в педиатрии и психоневрологии [Текст] / В.М. Студеникин // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №. 21. – С. 20-27.
66. Сулова, Г.А., Научное обоснование организации медицинской помощи детям с нарушениями психосоциального развития (на примере ММД) / Г.А. Сулова, В.И. Орел, И.Ю. Стволинский // Детское здравоохранение России: стратегия развития. Материалы IX съезда педиатров России. 2001 – 2001. – 685 с. - С. 684-685.

67. Сухорукова, Н.А. Влияние пирацетама 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 и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2021. – №. 4. – С. 40-46.

68. Сухорукова, Н.А. Фармакологическая коррекция «синдрома нарушения внимания с гиперактивностью» в эксперименте на мышях CD-1. [Текст] / Н.А. Сухорукова, Г.И. Ковалев, Р.М. Салимов // Материалы 10-го Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии» – 2014. – 397 с. - С.325.

69. 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. – 2015. – С. 280-282.

70. 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» - 2015. - 78 с. - С. 56.

71. Сухорукова, Н.А. Моделирование дефицита внимания у мышей: сравнение эффектов атомоксетина и пантогама [Текст] / Н.А. Сухорукова, Р.О. Боков, Г.И. Ковалев. // Материалы 7-й конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки». - 2017. – Т.2. - 322 с — С.186-188.

72. 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. V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств». Материалы съезда. – 2018. - №81. – Приложение. С. 236-237.

73. Сухорукова, Н.А. Моделирование дефицита внимания у мышей: сравнение эффектов атомоксетина и пантогама [Текст] / Н.А. Сухорукова, Салимов Р.М., Ковалев Г.И. // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня

рождения профессора А.А. Никулина «Достижения современной фармакологической науки». - Под ред. Е.Н. Якушевой. – 2018. – 118 с. -С.97-98.

74. Сухорукова, Н.А. Салимов Р.М., Кондрахин Е.В., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И. Поведенческие и нейрорецепторные эффекты препаратов группы рацетамов у мышей с различной устойчивостью внимания [Текст] / Н.А. Сухорукова, Р.М. Салимов, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева, Ковалёв Г.И. // Научно-практический журнал «Вопросы биологической и фармацевтической химии». Приложение. Материалы II научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии». – 2021 – С.169-170.

75. 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.

76. Сухорукова, Н.А. Фенибут, семакс и ГИЖ-290 модулируют mGluII-рецепторы коры мозга на модели синдрома дефицита внимания у мышей [Текст] / Н.А.Сухорукова, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40. – №. 2. – С. 172-178.

77. 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.

78. 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 и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – №. 2. – С. 23-30.

79. Таранушенко, Т.Е. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей [Текст] / Т.Е. Таранушенко, Т.В. Кустова, А.Б. Салмина // Российский педиатрический журнал. – 2013. – №. 4. – С. 41-47.

80. Тюренок, И.Н., Багметов М.Н., Епишина В.В. Фенотропил и пирацетам-сравнительная характеристика нейропротекторного действия в условиях экспериментальной ишемии головного мозга у лабораторных животных [Текст] / И.Н. Тюренок, М.Н. Багметов, В.В. Епишина // Фенотропил®. Экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение. – 2007. – С. 27-33.

81. Филипова, С.Ю., Алешина Н.В., Степанов В.П. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм [Текст]

/ С.Ю. Филлипова, Н.В. Алешина, В.П. Степанов // // Медицинская кафедра. – 2005. – Т. 3. – №. 15. – С. 158-160.

82. Фирстова, Ю.Ю. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения / Ю. Ю. Фирстова, О.В. Долотов, Е.А. Кондрахин и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – №. 6. – С. 3-6.

83. Фирстова, Ю.Ю. Изучение специфичности действия ноотропных препаратов на глутаматные рецепторы мозга крыс / Ю.Ю. Фирстова Е.В. Васильева, Г.И. Ковалёв // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – №. 1. – С. 6-10.

84. Харченко, Е.П. Синдром дефицита внимания и гиперактивности как полисистемное нарушение развитие мозга [Текст] / Е.П. Харченко, М.Н. Тельнова // Научно-практический журнал Нейрохирургия и Неврология. – 2017. – Т. 17. – №. 4. – С. 8-19.

85. Чутко, Л.С. Применение нейромультивита в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей [Текст] / Л.С. Чутко, Ю.Д. Кропотов, Е.А. Яковенко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102. – №. 5. – С. 56-57.

86. Чутко, Л.С. Клиническая и нейрофизиологическая гетерогенность синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [Текст] / Л.С. Чутко, Е.А. Яковенко, С.Ю. Сурушкина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 10. – С. 117-121.

87. Чутко, Л.С. Применение транскраниальной микрополяризации в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [Текст] / Л.С. Чутко, Е.А. Яковенко, С.Ю. Сурушкина и др. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2007. – Т. 1. – С. 35-37.

88. Чутко, Л.С. Современные подходы к лечению и реабилитации детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [Текст] / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина // Детская и подростковая реабилитация. – 2014. – Т. 22. – №. 1. – С. 35-41.

89. Шабанов, П.Д. Структура и функции рецепторов дофамина [Текст] / П.Д.Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии– 2002. – Т. 1. – №. 1. – С.2-18.

90. Akkerman, S. Object recognition testing: methodological considerations on exploration and discrimination measures [Text] / S.Akkerman, A. Blokland, O. Reneerkens // Behavioural brain research. – 2012. – V. 232. – №. 2. – P. 335-347.

91. Alsop, B. Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) [Text] / B. Alsop // *Journal of neuroscience methods*. – 2007. – V. 162. – №. 1-2. – P. 42-48.
92. Arime, Y. Animal models of attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / Y. Arime, Y. Kubo, I. Sora // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2011. – V. 34. – №. 9. – P. 1373-1376.
93. Arns, M. Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road [Text] / M. Arns, H. Heinrich, U. Strehl // *Biological psychology*. – 2014. – V. 95. – P.108-115.
94. Arnsten, A.F. The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex [Text] / A.F. Arnsten // *J. Pediatr.* – 2009. – V. 154. – №. 5. – P. I-S43.
95. Baddeley, A. D. Essentials of human memory [Text] / A.D. Baddeley // *Psychology Press*. - 1999. - pp. 356.
96. Bari, A. Animal models of ADHD [Text] / A. Bari, T.W. Robbins // *Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry*. – Springer, Berlin, Heidelberg. – 2011. – V 7. – P.149-185.
97. Barker, I. Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex [Text] / G.R. Gareth, F. Bird, V. Alexander et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – V. 27. – №. 11. – P. 2948-2957.
98. Barkley, R.A. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children [Text] / R.A. Barkley // *Brain and development*. – 2003. – V. 25. – №. 2. – P. 77-83.
99. Beaulieu, J.M. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors [Text] / J.M. Beaulieu, R.R. Gainetdinov // *Pharmacol Rev.* – 2011. – V. 63. – P. 182–217.
100. Bendel, P. Quantitation of ventricular size in normal and spontaneously hypertensive rats by magnetic resonance imaging [Text] / P. Bendel, R. Eilam // *Brain research*. – 1992. – V. 574. – №. 1-2. – P. 224-228.
101. Berger, D.F. Hyperactivity and impulsiveness in rats fed diets supplemented with either Aroclor 1248 or PCB-contaminated St. Lawrence river fish [Text] / D.F. Berger, J.P. Lombardo, P.M. Jeffers et al. // *Behavioural Brain Research*. – 2001. – V. 126. – №. 1-2. – P. 1-11.
102. Biederman, J. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder/J. Biederman, J. Newcorn, S. Sprich // *American journal of psychiatry*. – 1991. – V. 148. – №. 5. – P. 564-577.
103. Biederman, J. Non-stimulant treatments for ADHD [Text] / J. Biederman, T. Spencer // *European child & adolescent psychiatry*. – 2000. – V. 9. – №. 1. – P. 51-59.

104. Bowery, N.G. Mammalian aminobutyric Acid B Receptors: Structure and Function [Text] / N.G. Bowery, B. Bettler, W. Froestl // Pharmacological reviews. Enna International Union of Pharmacology. XXXIII. – 2002. – V. 54. – №. 1. – P. 247-264.
105. Bowery, N.G. [3H] (-) Baclofen: an improved ligand for GABAB sites [Text] / N.G. Bowery, D.R. Hill, A.L. Hudson // Neuropharmacology. – 1985. – V. 24. – №. 3. – P. 207-210.
106. Bowton, E. Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder [Text] / E. Bowton, C. Saunders, K. Erreger et al. // J Neurosci. – 2010. – V. 30. – P. 6048–6057.
107. Bradshaw, J.L. Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives [Text] / J.L. Bradshaw // Psychology Press. - 2001. - 304 pp.
108. Breese, C.R. Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain [Text] / C.R. Breese, M.J. Marks, J. Logel et al. // J Pharmacol Exp Ther. – 1997. – V. 282. – P. 7-13.
109. Bruno, K.J. Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD [Text] / K.J. Bruno, C.S. Freet, R.C. Twining et al. // Neurobiology of disease. – 2007. – V. 25. – №. 1. – P. 206-216.
110. Bymaster, F.P. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder [Text] / F.P. Bymaster, J.S. Katner, D.L. Nelson et al. // Neuropsychopharmacology. – 2002. – V. 27. – P. 699–711.
111. Castellanos, F.X. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / F.X. Castellanos, J.N. Giedd, P.C. Berquin et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 2001. – V. 58. – №. 3. – P. 289–295.
112. Chaki, S. mGlu2/3 and mGlu5 receptors: potential targets for novel antidepressants [Text] / S. Chaki, Y. Ago, A. Palucha-Paniewiera et al. // Neuropharmacology. – 2013. – №. 66. – C. 40-52.
113. Chen, N. Structure and function of the dopamine transporter [Text] / N. Chen, M.E. Reith // European journal of pharmacology. – 2000. – V. 405. – №. 1-3. – P. 329-339.

114. Corman, S.L. Atomoxetine: the first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / S.L. Corman, B.A. Fedutes, C.M. Culley // American journal of health-system pharmacy. – 2004. – V. 61. – №. 22. – P. 2391-2399.
115. Curatolo, P. The neurobiological basis of ADHD [Text] / P. Curatolo, E. D'Agati, R. Moavero // Italian journal of pediatrics. – 2010. – V. 36. – №. 1. – P. 79.
116. Dalley, J.W. Robbins Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates [Text] / J.W. Dalley, R.N. Cardinal, T.W. Robbins // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2004. – V. 28. – P. 771–784.
117. Davids, E. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder [Text] / E. Davids, K. Zhang, F. Tarazi et al. // Brain Research Reviews. – 2003. – V. 42. – №. 1. – P. 1-21.
118. Davids, E. Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats [Text] / E. Davids, K. Zhang, N.S. Kula et al. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2002. – V. 301. – №. 3. – P. 1097-1102.
119. Dell'anna, M.E. Development of monoamine systems after neonatal anoxia in rats [Text] / M.E. Dell'Anna, J. Luthman, E. Lindqvist et al. // Brain research bulletin. – 1993. – V. 32. – №. 2. – P. 159-170.
120. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, American Psychiatric Association. - 2013. - pp. 991.
121. Durston, S. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / S. Durston, J. van Belle, P. de Zeeuw // Biol psychiatry. – 2011. – V. 69. – P. 1178–1184.
122. Eagle, D.M. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus/ D.M. Eagle, C. Baunez, D.M. Hutcheson et al. // Cerebral cortex. – 2008. – V. 18. – №. 1. – P. 178-188.
123. Easton, N. Effects of amphetamine isomers, methylphenidate and atomoxetine on synaptosomal and synaptic vesicle accumulation and release of dopamine and noradrenaline in vitro in the rat brain [Text] / N. Easton, C. Steward, F. Marshall et al. // Neuropharmacology. – 2007. – V. 52. – №. 2. – P. 405-414.

124. Efimova, E.V. Dopamine transporter mutant animals: a translational perspective [Text] / E.V. Efimova, R.R. Gainetdinov, E. A. Budygin et al. // *Journal of neurogenetics*. – 2016. – V. 30. – №. 1. – P. 5-15.
125. Elia, J. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder [Text] / J. Elia, J.Glessner, K.Wang et al. // *Nat. Genet.* - 2012. - № 44. - P. 78–84.
126. Faraone, S.V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities [Text] / S.V. Faraone // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2018. – V. 87. – P. 255-270.
127. Faraone, S.V. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / S.V. Faraone, R.H. Perlis, A.E. Doyle et al. // *Biological psychiatry*. – 2005. – V. 57. – №. 11. – P. 1313-1323.
128. Feuerstein, T.J. Presynaptic Receptors for dopamine, histamine, and serotonin [Text] / T.J. Feuerstein // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2004. – V. 184. – P. 646-656.
129. Fizez, J. A review of the 5-Choice Serial Reaction Time (5-CSRT) task in different vertebrate models [Text] / J. Fizez, J.C. Cassel, C. Kelche // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2016. – V. 71. – P. 135-153.
130. Friedman, L.A. Brain development in ADHD [Text] / L.A. Friedman, J.L. Rapoport // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2015. – V. 30. – P. 106–111.
131. Gainetdinov, R.R. Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD [Text] / R.R. Gainetdinov, M.G. Caron // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2001. – V. 40. – №. 3. – P. 380-382.
132. Ghofrani, H.A. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond [Text] / H.A. Ghofrani, I.H. Osterloh, F. Grimminger // *Nat. Rev. Drug. Disc.* — 2006. — V. 5. — P. 689—702.
133. Glowinski, J. Regional studies of catecholamines in the rat brain [Text] / J.Glowinski, L.L. Iversen // *Journal of Neurochemistry*. – 1966. – Vol. 13, № 8. – P. 655–669.
134. Groenman, A.P. An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / A.P. Groenman, L.J. Schwersen, A. Dietrich et al. // *Expert opinion on drug safety*. – 2017. – V. 16. – №. 4. – P. 455-464.

135. Gross, J. Perinatal asphyxia induces region-specific long-term changes in mRNA levels of tyrosine hydroxylase and dopamine D1 and D2 receptors in rat brain [Text] / J. Gross, I. Müller, Y. Chen et al. // *Molecular brain research*. – 2000. – V. 79. – №. 1-2. – P. 110-117.
136. Grunder, G. Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression [Text] / G. Grunder // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – V. 11. – P. 823–832.
137. Hammerness, P. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review [Text] / P. Hammerness, K. McCarthy, E. Mancuso et al. // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2009. – V. 5. – P. 215-226.
138. Hausknecht, K.A. Prenatal alcohol exposure causes attention deficits in male rats [Text] / K.A. Hausknecht, A. Acheson, A.M. Farrar et al. // *Behavioral neuroscience*. – 2005. – V. 119. – №. 1. – P. 302.
139. Johansen, E.B. Origins of altered reinforcement effects in ADHD [Text] / E.B. Johansen, P.R. Killeen, V. A. Russell et al. // *Behavioral and Brain Functions*. – 2009. – T. 5. – №. 1. – C. 7.
140. Jones, M.D. Norepinephrine regulates locomotor hyperactivity in the mouse mutant coloboma [Text] / M.D. Jones, E.J. Hess // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2003. – V. 75. – №. 1. – P. 209-216.
141. Jones, M.D. Abnormal presynaptic catecholamine regulation in a hyperactive SNAP-25-deficient mouse mutant [Text] / M.D. Jones, M.E. Williams, E.J. Hess // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2001a. – V. 68. – №. 4. – P. 669-676.
142. Jones, M.D. Expression of catecholaminergic mRNAs in the hyperactive mouse mutant coloboma [Text] / M.D. Jones, M.E. Williams, E.J. Hess // *Molecular brain research*. – 2001b. – V. 96. – №. 1-2. – P. 114-121.
143. Katragadda, S. ADHD in children, adolescents, and adults [Text] / S. Katragadda, H. Schubiner // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 2007. – V. 34. – №. 2. – P. 317-341.
144. Kessler, R.C. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication [Text] / R.C. Kessler, L.A. Adler, R. Barkley et al. // *Am J Psychiatry*. – 2006. – V. 163. – P. 716–273.

145. Kostrzewa, J.P. Perinatal 6-hydroxydopamine modeling of ADHD [Text] / J.P. Kostrzewa, R.A. Kostrzewa, R.M. Kostrzewa et al. // *Neurotoxin Modeling of Brain Disorders—Life-long Outcomes in Behavioral Teratology*. – Springer, Cham, 2015. – P. 279-293.
146. Kurtz, T.W. Biological variability in Wistar-Kyoto rats. Implications for research with the spontaneously hypertensive rat [Text] / T.W. Kurtz, R.C. Morris // *Hypertension*. – 1987. – V. 10. – №. 1. – P. 127-131.
147. Laibow, R. Medical applications of neurobiofeedback. Introduction to quantitative EEG and neurofeedback./ R. Laibow // Eds. : Evans J. R., Abarbanel A. – Academic Press, 1999. – P. 83-102.
148. LaPage, K. Differential binding properties of [G3H] dextrofan and [G3H]MK801 in heterologously expressed NMDA receptors [Text] / K.T. LaPage, J.E. Ishmael, C.W. Low et al. // *Neuropharmacology*. – 2005. – Vol. 49. – P. 1-16.
149. Leger, M. et al. Object recognition test in mice [Text] / M. Leger, A. Quiedeville, V. Bouet et al. // *Nature protocols*. – 2013. – V. 8. – №. 12. – P. 2531.
150. Lempp, Th. Altered gene expression in the prefrontal cortex of young rats induced by the ADHD drug atomoxetine [Text] / Th. Lempp, S.W. Toennes, C. Wunder, et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2013. – V. 40. – №. 12. – P. 221-228.
151. Leo, D. Transgenic mouse models for ADHD [Text] / D. Leo, R.R. Gainetdinov // *Cell and tissue research*. – 2013. – V. 354. – №. 1. – P. 259-271.
152. Leo, D. Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD [Text] / D. Leo, E. Sorrentino, F. Volpicelli et al. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2003. – V. 27. – №. 7. – P. 661-669.
153. Leo, D. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats [Text] / D. Leo, I. Sukhanov, F. Zoratto et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2018. – V. 38. – №. 8. – P. 1959-1972.
154. Leung, A.K. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Text] / A.K. Leung, K.L. Hon // *Advances in Pediatrics*. – 2016. – V. 63. – №. 1. – P. 255–280.
155. Marcil, J. Enhanced expression of Gi α protein precedes the development of blood pressure in spontaneously hypertensive rats [Text] / J. Marcil, C. Thibault C, M.B. Anand-Srivastava // *J Mol Cell Cardiol*. – 1997. – V. 29. – P. 1009–1022.

156. Marek, G.J. Metabotropic glutamate_{2/3} (mGlu_{2/3}) receptors, schizophrenia and cognition [Text] / G.J. Marek // *European Journal of Pharmacology*. – 2010. – V. 639. – P. 81–90.
157. Markowitz, J.S. The psychostimulant d-threo-(R, R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT_{1A} receptor [Text] / J.S. Markowitz, C.L. DeVane, S. Ramamoorthy et al. // *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2009. – V. 64. – №. 2. – P. 123-125.
158. McGonigle, P. Animal models of human disease: challenges in enabling translation [Text] / P. McGonigle, Ruggeri B. // *Biochemical pharmacology*. – 2014. – V. 87. – №. 1. – P. 162-171.
159. Meisel, V. Reprint of “Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: a randomized controlled trial with six-month follow-up” [Text] / V. Meisel, M. Servera, G. Garcia-Banda et al. // *Biological psychology*. – 2014. – V. 95. – P. 116-125.
160. Meneses, A. Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: a short overview [Text] / A. Meneses, G. Perez-Garcia, T. Ponce-Lopez et al. // *Reviews in the Neurosciences*. – 2011. – V. 22. – №. 3. – P. 365-371.
161. Mesulam, M.M. Functional anatomy of attention and neglect: from neurons to networks [Text] / M.M. Mesulam // *The cognitive and neural bases of spatial neglect*. Oxford University Press. – 2002. – pp. 401.
162. Mesulam, M.M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory [Text] / M.M. Mesulam // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 1990. – V. 28. – №. 5. – P. 597-613.
163. Miller, H.H. In vivo monoamine oxidase inhibition by d-amphetamine [Text] / H.H. Miller, P.A. Shore, D.E. Clarke // *Biochemical pharmacology*. – 1980. – V. 29. – №. 10. – P. 1347-1354.
164. Montgomery, A.J. Measurement of methylphenidate-induced change in extrastriatal dopamine concentration using [¹¹C]FLB 457 PET [Text] / A.J. Montgomery, M.C. Asselin, L. Farde et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. – 2007. – V. 27. – №. 2. – P. 369–377.
165. Moon, S.J. Effect of Atomoxetine on Hyperactivity in an Animal Model of Attention-Deficit [Text] / S.J. Moon, C.J. Kim, Y.J. Lee et al. // *Hyperactivity Disorder (ADHD)*. – 2014. – V. 10. – №. 9. – P. 108.

166. Moretto, E. Glutamatergic synapses in neurodevelopmental disorders [Text] / E. Moretto, L. Murru, G. Martano et al. // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2018. – №. 84. – P. 328-342.
167. Mukherjee, S. Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning [Text] / S. Mukherjee, D. Manahan-Vaughan // *Neuropharmacology*. – 2013. – №. 66. – P. 65-81.
168. Nazarova, V.A. Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. / V.A. Nazarova, A.V. Sokolov AV, V.N. Chubarev et al. // *Front. Pharmacol.* 13:1066988. - 2022.
169. Okamoto, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats [Text] / K. Okamoto, K. Aoki // *Japanese circulation journal*. – 1963. – V. 27. – №. 3. – P. 282-293.
170. Paz, R. Behavioral teratogenicity induced by nonforced maternal nicotine consumption [Text] / R. Paz, B. Barsness, T. Martenson et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – V. 32. – №. 3. – P. 693-699.
171. Pellow, S. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat [Text] / S. Pellow, P. Chopin, S.E File et al. // *J. Neurosci. Methods*. – 1985. – V. 14. – P. 149-167.
172. Posner, M.I., Fan J. Attention as an Organ System. James R. Pomerantz and Michael C. Crair, Eds // *Topics in Integrative Neuroscience: From Cells to Cognition*. – 2004.
173. Posner, M.I. The attention system of the human brain [Text] / M.I. Posner, S.E. Petersen // *Annual review of neuroscience*. – 1990. – V. 13. – №. 1. – P. 25-42.
174. Posner, M.I. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science [Text] / M.I. Posner, M.K. Rothbart // *Annu. Rev. Psychol.* – 2007. – V. 58. – P. 1–23.
175. Pozzi, L. Attention deficit induced by blockade of N-methyl D-aspartate receptors in the prefrontal cortex is associated with enhanced glutamate release and cAMP response element binding protein phosphorylation: role of metabotropic glutamate receptors 2/3 [Text] / L. Pozzi, M. Baviera, G. Sacchetti // *Neuroscience*. – 2011. – V. 176. – P. 336–348.
176. Prediger, R.D. The use of object recognition task in animal models of attention-deficit hyperactivity disorder [Text] / R.D. Prediger // *Handbook of Behavioral Neuroscience*. – Elsevier, 2018. – V. 27. – P. 341-357.

177. Puumala, T. Behavioral and pharmacological studies on the validation of a new animal model for attention deficit hyperactivity disorder [Text] / T. Puumala, S. Ruotsalainen, P. Jäkälä et al. // *Neurobiology of learning and memory*. – 1996. – V. 66. – №. 2. – P. 198-211.
178. Robbins, T.W. Arousal systems and attentional processes [Text] / T.W. Robbins // *Biological psychology*. – 1997. – V. 45. – №. 1-3. – P. 57-71.
179. Robinson, E.S. Behavioural characterisation of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: specific deficits in ‘waiting’ versus ‘stopping’ [Text] / E.S. Robinson, D.M. Eagle, D. Economidou et al. // *Behavioural brain research*. – 2009. – V. 196. – №. 2. – P. 310-316.
180. Russell, V.A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat [Text] / V.A. Russell // *Behavioural brain research*. – 2002. – V. 130. – №. 1-2. – P. 191-196.
181. Russell, V.A. Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [Text] / V.A. Russell // *Current protocols in neuroscience*. – 2011. – V. 54. – №. 1. – P. 9-35.
182. Sagvolden, T. Behavioral and genetic evidence for a novel animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive subtype [Text] / T. Sagvolden, T. Dasbanerjee, Y. Zhang-James et al. // *Behavioral and Brain Functions*. – 2008. – V. 4. – №. 1. – P. 1-11.
183. Sagvolden, T. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / T. Sagvolden, V.A. Russell, H. Aase et al. // *Biological psychiatry*. – 2005. – V. 57. – №. 11. – P. 1239-1247.
184. Salimov, R.M. Effect of atomoxetine on behavior of outbred mice in the enrichment Discrimination Test [Text] / R.M. Salimov, G.I. Kovalev // *J. Behav. Brain Sci.* – 2013. – V. 3. – P. 210-216.
185. Salimov, R.M. Enrichment discrimination behavior in spontaneously hypertensive rats / Salimov R. M., G.I. Kovalev // *J. Behav. Brain Sci.* – 2012. – V. 2. – №. 4. – P. 479-484.
186. Salimov, R.M. Exploratory behavior of F2 crosses of mouse lines selected for different brain weight: A multivariate analysis [Text] / R.M. Salimov, N.V. Markina, O.V. Perepelkina // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. – 2004. – V. 28. – P. 583-589.
187. Sandoval, V. Methylphenidate redistributes vesicular monoamine transporter-2: role of dopamine receptors [Text] / V. Sandoval, E.L. Riddle, G.R. Hanson et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – №. 19. – P. 8705-8710.

188. Schiffer, W.K. Therapeutic doses of amphetamine or methylphenidate differentially increase synaptic and extracellular dopamine [Text] / W.K. Schiffer, N.D. Volkow, J.S. Fowler et al. // *Synapse*. – 2006. – V. 59. – №. 4. – P. 243-251.
189. Schaffhauser H. In vitro binding characteristics of a new selective group II metabotropic glutamate receptor radioligand, [3H] LY354740, in rat brain/H. Schaffhauser, J.G.. Richards, J. Cartmell et al.//*Molecular pharmacology*. – 1998. – V. 53. – №. 2. – P. 228-233.
190. Schwarz, A.J. Functional connectivity in the pharmacologically activated brain: resolving networks of correlated responses to d-amphetamine [Text] / A.J. Schwarz, A. Gozzi, T. Reese et al. // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2007. – V. 57. – №. 4. – P. 704-713.
191. Shaw, P. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / P.Shaw, J. Lerch, D. Greenstein et al. // *Archives of general psychiatry*. – 2006. – V. 63. – №. 5. – P. 540-549.
192. Shen, H. Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters [Text] / H. Shen, Y. Hagino, H. Kobayashi et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – V. 29. – №. 10. – P. 1790-1799.
193. Sontag, T.A. Effects of DSP4 and methylphenidate on spatial memory performance in rats [Text] / T.A. Sontag, J. Hauser, O. Tucha et al. // *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. – 2011. – V. 3. – №. 4. – P. 351-358.
194. Sontag, T.A. Effects of the noradrenergic neurotoxin DSP4 on spatial memory in the rat [Text] / T.A. Sontag, J. Hauser, I. Kaunzinger et al. // *Journal of Neural Transmission*. – 2008. – V. 115. – №. 2. – C. 299-303.
195. Spencer, R.C. The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex [Text] / R.C. Spencer, D.M. Devilbiss, C.W. Berridge // *Biological psychiatry*. – 2015. – V. 77. – №. 11. – P. 940-950.
196. Staay F.J. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders [Text] / F.J. Staay, S.S. Arndt, R. E. Nordquist // *Behavioral and Brain Functions*. – 2009. – V. 5. – №. 1. – P. 11.
197. Sun, W. In Vivo Evidence for Dopamine-Mediated Internalization of D2-Receptors after Amphetamine: Differential Findings with [3H]Raclopride versus [3H]Spiperone [Text] / W. Sun, N. Ginovart, F. Ko et al. // *Mol. Pharmacol*. – 2003. – V. 63. – P. 456-462.

198. Szekely, A.M. Effect of a protracted antidepressant treatment on signal transduction and [3H](-)-baclofen binding at GABAB receptors [Text] / A.M. Szekely, M.L. Barbaccia, E. Costa // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2003. – V. 243. – №. 1.– P. 155-159.
199. Tecott, L.H. The genes and brains of mice and men [Text] / L.H. Tecott // *American Journal of Psychiatry.* – 2003. – V. 160. – №. 4. – P. 646-656.
200. Tsai, S.J. Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder Cytokine [Text] / S.J. Tsai // *Growth Factor Rev.* – 2017. – V. 34. – P. 35-41.
201. Vendruscolo, L.F. Drug reinforcement in a rat model of attention deficit/hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat (SHR) [Text] / L.F. Vendruscolo, G.S. Izídio, R.N. Takahashi // *Current drug abuse reviews.* – 2009. – V. 2. – №. 2. – P. 177-183.
202. Verrotti, A. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity [Text] / A. Verrotti, R. Moavero, G. Panzarino et al. // *Clin. Drug. Investig.* – 2018. – V. 38. – №. 1. – P. 1–8.
203. Wang, M. Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization [Text] / M. Wang, L. Pei, L. P.J. Fletcher et al. // *Mol Brain.* – 2010. – V. 25. – №. 3. – P. 2–18.
204. Warburton, E.C. Neural circuitry for rat recognition memory [Text] / E.C. Warburton, M.W. Brown // *Behavioural brain research.* – 2015. – V. 285. – P. 131-139.
205. Waterborg, J.H., Matthews H.R. The Lowry method for protein quantitation [Text] / J.H. Waterborg, H.R. Matthews // *Methods Mol. Biol.* – 1984. – V. 1. – №. 3. – P. 1–3.
206. Wickens, J.R. Animal models to guide clinical drug development in ADHD: Lost in translation? [Text] / J.R. Wickens, B.I. Hyland, G. Tripp // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – V. 164. – P. 1107-1128.
207. Wilens, T.E. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder [Text] / T.E. Wilens // *Journal of clinical psychopharmacology.* – 2008. – V. 28. – №. 3. – P. 46-53.
208. Wilens, T.E. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults [Text] / T.E. Wilens, S.V. Faraone, J. Biederman // *Jama.* – 2004. – V. 292. – №. 5. – P. 619-623.
209. Willner, P. Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives./ P. Willner // *Cambridge University Press.* - 1991. - pp. 540.

210. Winstanley, C.A. The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders [Text] / C.A. Winstanley // *British journal of pharmacology*. – 2011. – V. 164. – №. 4. – P. 1301-1321.

211. Wolraich, M. L. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [Text] /M. L. Hagan, J.F. Hagan Jr, C. Allan, et al. // *Pediatrics*. - 2019. - V.144. - № 4. - P. 1-46.

212. Zametkin, A.J. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset [Text] / A.J. Zametkin, T.E. Nordahl, M. Gross et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – V. 323. – №. 20. – P. 1361-1366.

213. Zhou, L.M. (2S,4R)-4-methylglutamic acid (SYM 2081): a selective, high-affinity ligand for kainate receptors [Text] / L.M. Zhou, Z.Q. Gu, A.M. Costa et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – V. 280. – №. 1. – P. 422–427.