

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
РАБОТЫ

УДК 615.214

**ФЕНИБУТ, СЕМАКС И ГИЖ-290 МОДУЛИРУЮТ mGluII-РЕЦЕПТОРЫ  
КОРЫ МОЗГА НА МОДЕЛИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА  
ВНИМАНИЯ У МЫШЕЙ**

© 2023 г. Н. А. Сухорукова<sup>1</sup> \*, Е. В. Васильева<sup>1</sup>, Г. И. Ковалёв<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
“НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 17.12.2022 г.

Принята к публикации 01.02.2023 г.

В ранее проведенных нами экспериментах было обнаружено, что ноотропные препараты пирацетам (200 мг/кг/сутки, внутривенно), пантогам (100), пантогам актив (200), фенибут (70), семакс (0.6), а также новое производное рацетама ГИЖ-290 (3) и препарат сравнения атомoksetин (3.0) в результате субхронического введения восстанавливают устойчивость внимания к новым объектам в тесте “закрытый обогащенный крестообразный лабиринт”, проявляя избирательность эффекта в отношении к субпопуляции мышей CD-1 с исходно низким индексом внимания. В настоящем исследовании изучено влияние этих препаратов на метаболитные глутаматные рецепторы (mGluRII) в префронтальной коре мозга этих мышей методом радиолигандного связывания специфического радиолиганда [G-<sup>3</sup>H]LY354740. Установлено, что плотность mGluII-рецепторов ( $B_{max}$ ) в мозге субпопуляций с фенотипом ED-Low была на 11–25% ниже, чем у субпопуляций с фенотипом ED-High. Ни один из препаратов не оказывал влияния на эти рецепторы в субпопуляции с фенотипом ED-High, тогда как в отношении фенотипа ED-Low эффективность проявили фенибут, семакс и ГИЖ-290, увеличившие величины  $B_{max}$  на 60, 19 и 22% соответственно. Таким образом, впервые показано, что mGluRII рецепторы вовлечены в патогенез ухудшения внимания, а ноотропные препараты фенибут, семакс и ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты) избирательно нормализуют исходно низкую плотность этих рецепторов, что подтверждает перспективность их применения в качестве средств для терапии синдрома дефицита внимания.

*Ключевые слова:* синдром дефицита внимания, моделирование, “закрытый обогащенный крестообразный лабиринт”, ноотропные препараты, атомoksetин, радиолигандный анализ, метаболитные рецепторы

DOI: 10.31857/S1027813323020139, EDN: UDALLN

**ВВЕДЕНИЕ**

Синдром дефицита внимания (СДВ), согласно накопленным результатам экспериментальных и клинических исследований, является мультифакторной патологией, связанной с физиологическими и нейробиологическими нарушениями в функционировании таких отделов ЦНС, как фронтальная кора больших полушарий головного мозга (ГМ) и ретикулярная формация [1–3]. Проявляющиеся внешне отклонения поведения (невнимательность, импульсивность, гиперактивность), как правило, имеют в своей основе также и дисбаланс в нейромедиаторных системах ГМ, в первую очередь катехоламиновой. На сегодняшний день общепризнанной является превалирующая роль дисфункции компонентов дофаминовой и норадреналиновой систем в формировании СДВ (“дофаминовая гипотеза”) [4]. Доказательствами ее правомерности могут служить положительные результаты клинического применения лекарственных средств, направленно воздействующих на синтез и обратный захват указанных нейромедиаторов [5], а также данные молекулярно-генетических исследований с использованием нокаутных животных-моделей СДВ [6, 7] и анализ наследования генетических дефектов среди пациентов с этим заболеванием [8].

В предыдущих работах, выполненных в Лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова”, были установлены значимые отличия в нейрорецепторном профиле префронтальной коры (ПФК) головного мозга аутобредных мышей CD-1, различавшихся по устойчивости внимания к объектам в тесте “закрытый обогащенный крестообразный

лабиринт”, различавшихся по устойчивости внимания к объектам в тесте “закрытый обогащенный крестообразный

\* Адресат для корреспонденции: 125315 Москва, ул. Балтийская, 8; e-mail: geo-kovalev@yandex.ru, natalipharm@mail.ru.

лабиринт” (ЗОКЛ). Так, в ПФК животных субпопуляции ED-Low, обладавших исходным дефицитом внимания при фенотипировании в ЗОКЛ, плотность дофаминовых  $D_2$ -рецепторов ( $B_{max}$ ) была выше в сравнении с данным показателем субпопуляции ED-High, принятых за норму. При этом показатель  $B_{max}$  для ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов у животных этой же субпопуляции, напротив, был снижен относительно контрольных групп ED-High [9–13]. Субхроническое введение ноотропных препаратов оказывало корректирующее влияние на количество мест связывания радиолигандов, специфичных для  $D_2$ - и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, преимущественно в ПФК грызунов с нативным дефицитом внимания [9–12]. Обнаруженные количественные различия в распределении изученных подтипов рецепторов и значимые изменения данных биомаркеров при введении ноотропных препаратов позволили сделать предположение об их возможном участии в патогенезе СДВ в условиях его экспериментального моделирования.

В последние годы в дополнение к упомянутой выше “дофаминовой гипотезе” были получены данные, свидетельствующие о вовлечении глутаматергической нейромедиаторной системы в формирование СДВ [14]. Являясь одним из основных нейромедиаторов 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, также требуют участия глутаматергической системы [15]. 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) [14, 16]. Метаботропные глутаматные рецепторы II группы, включающие в себя подтипы mGluR2 и mGluR3, 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 [17, 18]. Наличие функциональных взаимосвязей между катехоламиновой, ГАМК- и глутаматергической системами во фронтальных областях коры ГМ млекопитающих [19] создает предпосылки для поиска возможных терапевтических мишеней при патологии внимания, как правило, затрагивающей данную мозго-

вую структуру и, в частности, для продолжения экспериментального подтверждения перспективности применения ноотропных препаратов для коррекции СДВ.

Целью данного исследования стало сопоставление распределения метаботропных глутаматных рецепторов II группы (mGluR<sub>2/3</sub>) в префронтальной коре мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1, исходно различающихся по фенотипу устойчивости внимания к новым объектам, а также оценка вовлечения этих рецепторов в механизм действия ноотропных препаратов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Животные.** Эксперимент проводили на самцах аутбредных мышей CD-1, полученных из НПП “Питомник лабораторных животных” Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, массой 23–30 г. В исследовании использовалось от 12 до 22 животных в каждой экспериментальной группе, содержащихся в виварии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова в стандартных условиях при свободном доступе к воде и корму.

Подробно протокол поведенческой процедуры, разработанной и апробированной в Лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, описан ранее [13]. Кратко, во время 1-го теста производили отбор особей с соответствующими поведенческими фенотипами, различавшимися по уровню внимания к объектам в отсеках установки. Животным посредством внутривентрикулярных инъекций в течение 6 дней один раз в сутки вводили физиологический раствор, либо изучаемое вещество, растворенное в физрастворе. Во время 2-го теста, выполнявшегося в той же обстановке через 1 ч после заключительной инъекции, оценивали влияние изучаемого вещества на внимание к обстановке у мышей с известным типом исследовательской реакции на объекты, имеющиеся в лабиринте. Сразу после тестирования мышей декапитировали и выделяли префронтальную кору головного мозга [20], образцы которой затем немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при  $-80^{\circ}\text{C}$  до начала радиорецепторного анализа.

**Вещества.** Использовали субстанции препаратов пантогам и пантогам актив (ГК “ПИК-ФАРМА”, 100 и 200 мг/кг/день соответственно), фенибута (предоставлен чл.-корр. РАН И.Н. Тюренковым, ВолГМУ, Волгоград, 70 мг/кг/день), семакса (АО “ИНПЦ “Пептоген”, 0,6 мг/кг/день), ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты; Отдел химии лекарственных средств ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, 3 мг/кг/день). Атомоксе-

тина гидрохлорид (“Страттера”, 3 мг/кг/день) и пирацетам (200 мг/кг/день) приобретены в коммерческих источниках.

**Радиолигандный анализ mGluII-рецепторов.** Выделение мембран для радиолигандного анализа mGluII-рецепторов проводили по методу [21]. В день эксперимента ткани мозга размельчали в гомогенизаторе Поттера “тефлон–стекло” в 25 объемах буфера (50 мМ Tris-HCl, pH 7.1). Гомогенат центрифугировали при 48000 g 10 мин. Полученный осадок гомогенизировали в буфере (50 мМ Tris-HCl, pH 7.1) и инкубировали при 37°C 10 мин, затем центрифугировали при 48000 g 10 мин. Осадок ресуспендировали в 5 объемах буфера и замораживали в криобирках при -80°C. В день эксперимента мембраны размораживали и центрифугировали 3 раза в буфере (50 мМ Tris-HCl, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) 48000 g 10 мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве буфера (50 мМ Tris-HCl, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4). Концентрация белка в образцах мембран составляла 0.25 мг/мл.

Инкубационная смесь для радиолигандного анализа mGluII-рецепторов (конечный объем 0.5 мл) содержала 50 мкл [G-<sup>3</sup>H]LY354740, 200 или 250 мкл буфера (50 мМ Tris-HCl, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) и 200 мкл белковой суспензии мембран. Для неспецифического связывания добавляли 50 мкл немеченого лиганда (глутамат). Содержимое инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании инкубации пробы фильтровали через стекловолокнистые фильтры GF/B (Whatman), предварительно смоченные в 0.3% полиэтиленимине в течение 2-х ч при комнатной температуре. Каждую пробирку промывали два раза холодным буфером, затем фильтры промывали дважды тем же объемом буфера. Фильтры просушивали на воздухе и переносили в сцинтилляционные флаконы. Фильтры заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости на основе толуола (4 г PPO, 0.2 г POPOP на 1 л толуола). Радиоактивность проб определяли на счетчике Tri-Carb 2900TR (Perkin Elmer) с эффективностью счета 42–46%. Концентрацию белка в образцах определяли по стандартному методу Лоури [22].

**Обработка и представление результатов.** Для обработки экспериментальных данных использовали программу Statistica 6.0. и GraphPad Prism 8. Результаты экспериментов по радиолигандному связыванию *ex vivo* оценивали с помощью рассчитанных величин  $K_d$  и  $B_{max}$ , отражающих степень сродства рецептора к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), соответственно. Для анализа насыщения и получения характеристик связывания  $K_d$  и  $B_{max}$  измеряли специфическое связывание для mGluII-рецепторов от 12.5 до 200 нМ. Специфическое связывание рассчитывали как разницу между общим и

неспецифическим связыванием. Для построения кривых насыщения радиоактивного лиганда каждая концентрация исследуемого вещества была взята в 2-х повторностях. Результаты представлены в виде средних значений с учетом стандартной ошибки среднего “mean ± SEM”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов экспериментов по радиолигандному связыванию [G-<sup>3</sup>H]LY354740 с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга (ГМ) аутобредных мышей CD-1 были обнаружены статистически значимые отличия в распределении данного подтипа глутаматных рецепторов у животных, различавшихся по устойчивости внимания (табл. 1). Так, в префронтальной коре ГМ животных фенотипа ED-Low с нативным дефицитом внимания величина  $B_{max}$ , отражающая плотность рецепторов в изучаемой структуре мозга, была ниже в сравнении с тем же показателем у фенотипа ED-High, принятого в качестве нормы. В контрольных группах ED-Low снижение составило от 11.2 до 24.8% соответственно:  $B_{max} = 1380 \pm 66$  и  $1992 \pm 94$  фмоль/мг против  $1679 \pm 92$  и  $2242 \pm 120$  фмоль/мг у животных ED-High (*F*-критерий Фишера,  $p < 0.05$ ).

Субхроническое введение атомоксетина гидрохлорида, использованного в качестве препарата сравнения в соответствии с показаниями для фармакологической коррекции СДВ-Г, не оказывало влияния на показатели радиолигандного связывания с mGluII-рецепторами. Аналогичные результаты были получены и для таких ноотропов, как пирацетам, пантогам и пантогам актив (табл. 1).

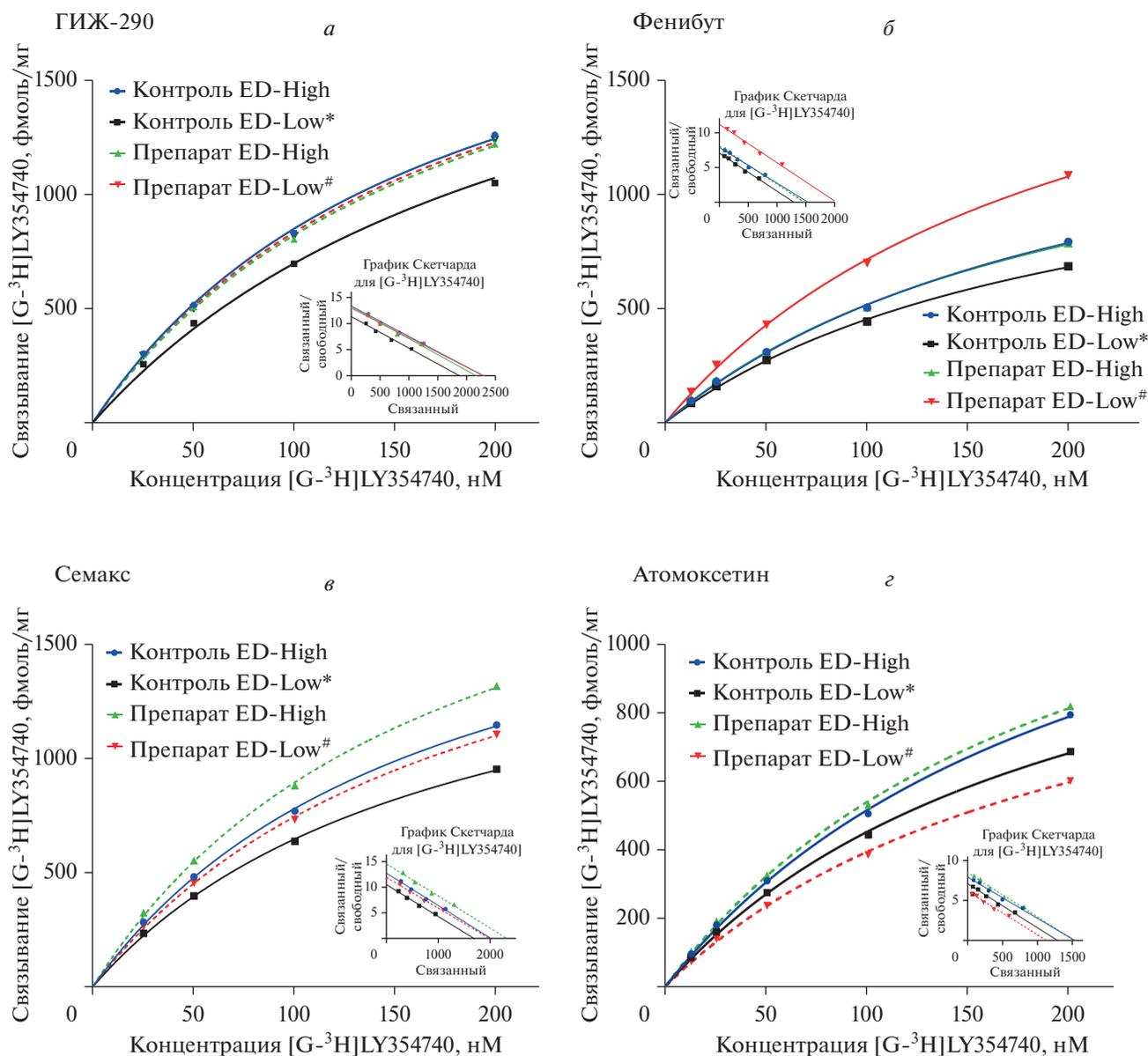
Напротив, нейропептид семакс в дозе 0.6 мг/кг в выбранном режиме введения избирательно увеличивал количество мест связывания [G-<sup>3</sup>H]LY354740 в ПФК животных опытных групп субпопуляции ED-Low на 19% по сравнению с соответствующим контролем,  $B_{max} = 2097 \pm 92.4$  фмоль/мг против  $1762 \pm 69.2$  фмоль/мг в контроле (*F*-критерий Фишера,  $p < 0.05$ ). Субхроническое введение производного 4-фенилпирролидона, ГИЖ-290, в дозе 3 мг/кг также приводило к увеличению плотности mGluII-рецепторов на 22% у фенотипа ED-Low,  $B_{max} = 2430 \pm 101$  фмоль/мг против  $1991.5 \pm 94.3$  фмоль/мг в соответствующем контроле (*F*-критерий Фишера,  $p < 0.05$ ).

Наиболее существенные изменения величины  $B_{max}$  для mGluII-рецепторов были выявлены в ПФК животных ED-Low, получавших β-фенил-γ-аминомасляную кислоту, фенибут, в дозе 70 мг/кг внутрибрюшинно. Под воздействием препарата данный количественный показатель в опытной группе возрастал на 60%,  $B_{max} = 2208 \pm 110$  фмоль/мг против  $1380 \pm 66$  фмоль/мг в соответствующем

**Таблица 1.** Влияние субхронического введения ноотропных препаратов на показатели радиолигандного связывания [ $G^{-3}H$ ]LY354740 с mGluII-рецепторами в префронтальной коре субпопуляций мышей CD-1 *ex vivo* ( $m \pm SEM$ )

Препараты (доза)/ Экспериментальная группа	Контроль ED-High		Препарат ED-High		Контроль ED-Low		Препарат ED-Low	
	$B_{max}$ фмоль/мг белка	$K_d$ , мкМ						
Параметры связывания [ $G^{-3}H$ ]LY354740								
Атомоксетин (3 мг/кг/сутки)	1679 ± 92	224.6 ± 19.8	1659 ± 75	206.7 ± 15.4	<b>1390 ± 68*</b>	206.8 ± 16.7	1239 ± 68	214.2 ± 19.2
Пирацетам (200 мг/кг/сутки)	1988 ± 114.9	197.7 ± 19.2	1602 ± 88.9	187.6 ± 17.8	<b>1600 ± 79.6*</b>	184.2 ± 16.6	1361 ± 67.7	180.3 ± 15.5
ГИЖ-290 (3 мг/кг/сутки)	2242 ± 120	188.7 ± 15.8	2317.6 ± 135.1	182.2 ± 18.3	<b>1991.5 ± 94.3*</b>	181.0 ± 14.8	<b>2430 ± 101<sup>#</sup></b>	192.8 ± 13.6
Фенибут (70 мг/кг/сутки)	1681 ± 90	221.6 ± 20.8	1608 ± 85	210.3 ± 18.3	<b>1380 ± 66*</b>	206.8 ± 16.7	<b>2208 ± 110<sup>#</sup></b>	207.5 ± 17.0
Семакс (0,6 мг/кг/сутки)	2114 ± 82.9	172.2 ± 11.9	2437 ± 99.2	173.5 ± 12.4	<b>1762 ± 69.2*</b>	175.3 ± 12.1	<b>2097 ± 92.4<sup>#</sup></b>	183.1 ± 13.9
Пантогам (100 мг/кг/сутки)	1990 ± 116.5	197.7 ± 19.2	1999 ± 130.9	191.2 ± 21.3	<b>1516 ± 79.6*</b>	184.2 ± 16.6	1549 ± 90.8	190.6 ± 19.0
Пантогам актив (200 мг/кг/сутки)	2150 ± 80.9	172.2 ± 11.9	1902 ± 96.5	194.3 ± 16.7	<b>1771 ± 70.2*</b>	175.3 ± 12.1	1630 ± 79.3	178.3 ± 15.1

Примечание: \* статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0.05$ , # статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами,  $p < 0.05$ .



**Рис. 1.** Влияние субхронического введения препаратов на радиолигандное связывание  $[G-^3H]LY354740$  с mGluII-рецепторами префронтальной коры головного мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1 *ex vivo* (а – ГИЖ-290 (3 мг/кг/сутки), б – фенибут (70 мг/кг/сутки), в – семакс (0.6 мг/кг/сутки), г – атомоксетин (3 мг/кг/сутки), (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,  $p < 0.05$ .

контроле ED-Low ( $F$ -критерий Фишера,  $p < 0.05$ ), и был приближен к контрольным значениям ED-High (табл. 1, рис. 1). Экспериментальные величины  $K_d$ , полученные для контрольных и опытных групп субпопуляций грызунов, не отличались статистически достоверно для всех использованных в исследовании препаратов. Нейрохимическое нарушение при СДВ корректируется применением у пациентов препаратов из группы психостимуляторов и антидепрессантов, оказывающих активное направленное действие на высвобождение и метаболизм соответствующих нейромедиаторов.

Однако подобная эффективность нередко сопряжена со значимыми побочными эффектами и риском дальнейшего развития их злоупотребления больными СДВ во взрослом возрасте. Используемый в настоящее время в клинической практике ингибитор обратного захвата норадреналина атомоксетина гидрохлорид (“Страттера”) обладает меньшим потенциалом формирования зависимости по сравнению, например, со психостимуляторами, что делает перспективным изучение возможности использования при СДВ препаратов иных фармакологических групп.

В связи с объективной необходимостью поиска лекарственных средств, отвечающих требованиям клинической безопасности при их применении и эффективно воздействующих на патогенетические маркеры СДВ нами была выполнена серия работ по обоснованию применения препаратов ноотропной группы для фармакотерапии дефицита внимания.

В сериях экспериментов, проведенных в Лаборатории радиоизотопных методов исследований, было показано, что субхроническое введение ноотропных препаратов в выбранных дозах оказывает нормализующее влияние на поведение грызунов ED-Low в тесте “закрытый обогащенный крестообразный лабиринт” (ЗОКЛ), сопоставимое с эффектами препарата сравнения атомоксетина гидрохлорида [9–12, 23]. Так, по уровню эффективности восстановления величины Obj\_tR в субпопуляции ED-Low все исследованные ноотропы расположились в следующей последовательности (по уменьшению): фенибут > атомоксетин = семакс > > пантогам > пирацетам > пантогам актив.

При изучении нейрохимического механизма действия ноотропных препаратов различной химической структуры при их применении в условиях моделирования СДВ в тесте ЗОКЛ были получены следующие данные. Воздействие ноотропных препаратов на распределение дофаминовых и ГАМК-рецепторов в ПФК головного мозга характеризовалось избирательностью в отношении субпопуляций экспериментальных животных. Кроме того, нейрорецепторные эффекты в фармакологическом спектре изучаемых препаратов включали в себя модуляцию D<sub>2</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов как в отдельности, так и совместно. По степени уменьшения соотношения величин Bmax (препарат/контроль) в отношении D<sub>2</sub>-рецепторов ноотропы образовали следующую последовательность (по убыванию): семакс = пантогам = пантогам актив > фенибут > > атомоксетин; (пирацетам неактивен) [9–12, 23].

Аналогичная последовательность для ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов представлена следующим образом: пирацетам > фенибут > пантогам > пантогам актив; (атомоксетин и семакс неактивны) [9–12, 23].

Представленные в настоящей работе результаты свидетельствуют о возможном вовлечении mGluII-рецепторов как компонента глутаматергической нейромедиаторной системы в патогенезе СДВ. Возможно, что метаботропные глутаматные рецепторы вместе с ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами осуществляют модулирующее воздействие на пресинаптическую деятельность катехоламиновых нейронов в коре головного мозга. Действительно, mGluII- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы относятся к т.н. классу C рецепторов, связывающих G-белок (GPCRs). Рецепторы этого класса являются наиболее сложными по сравнению с другими GPCRs, их субъединицы формируют крупные внеклеточные т.н. “домены ве-

нериной мухоловки”, которые связывают агонисты и контактируют с G-белок-активируемым 7-петлевым трансмембранным доменом [24].

Показано также, что метаботропные глутаматные рецепторы префронтальной коры мозга, также, как и D<sub>2</sub>-дофаминовые, и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, участвуют в механизме действия ноотропных препаратов в плане коррекции ими дефицита внимания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые показано, что мозг мышей, фенотипически характеризующихся дефицитом внимания, обладает меньшей плотностью mGlu2/3-рецепторов в префронтальной коре.

Кроме того, установлено, что для изученных ноотропов наибольшую эффективность избирательного воздействия на плотность mGluII-рецепторов проявляют производное ГАМК фенибут, пептидный препарат семакс и соединение ГИЖ-290, тогда как другие препараты оказались неэффективными. Необходимо отметить, что при одинаковой направленности действия семакса, ГИЖ-290 и фенибута на показатели радиолигандного связывания [<sup>3</sup>H]LY354740 при субхроническом введении меньшие по сравнению с фенибутом дозы первых (0,6, 3 и 70 мг/кг соответственно) указывают на перспективность использования их в качестве средств для терапии СДВ.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 0521-2019-0009 “Анализ рецепторных механизмов и поиск средств фармакологической протекции ЦНС при нарушениях мозгового кровообращения и когнитивных расстройствах”.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

*Этическое одобрение.* Организация экспериментов соответствовала этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986 г., Страсбург; “Правила надлежащей лабораторной практики”, утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016.). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 33215-2014 и 33216-2014). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Michele di F., Pritchep L., John E. R., Chabot R. J.* // International Journal of Psychophysiology. 2005. № 58. P. 81–93.
2. *Arnsten A.F.T.* // CNS Drugs. 2009. № 23. Suppl. 1. P. 33–41.
3. *Bush G.* // Neuropsychopharmacology Reviews. 2010. № 35. P. 278–300.
4. *Arnsten A.F.T., Pliszka S.R.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 2011. V. 99. № 2. P. 211–216.
5. *Faraone S.V.* // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018. № 87. P. 255–270.
6. *Van der Kooij M.A., Glennon J.C.* // Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2007. № 31. P. 597–618.
7. *Leo D., Gainetdinov R.R.* // Cell Tissue Res. 2013. № 354. P. 259–271.
8. *Asherson P., Gurling H.* // Behavioral neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and its treatment / Eds Stanford C., Tannock R. Springer-Berlin, Heidelberg. 2012. P. 238–273.
9. *Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М.* // Биомедицинская химия. 2021. Т. 67. № 5. С. 402–410.
10. *Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 4. С. 3–11.
11. *Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М.* // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55. № 8. С. 10–14.
12. *Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021 Т. 84. № 6. С. 3–10.
13. *Ковалёв Г.И., Салимов Р.М., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В.* // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 1. С. 1–9.
14. *Moretto E., Murru L., Martano G., Sassone J., Passafaro M.* // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018. № 84. P. 328–342.
15. *Mukherjee S., Manahan-Vaughan D.* // Neuropharmacology. 2013. № 66. P. 65–81.
16. *Elia J., Glessner J., Wang K., Shtir C.* // Nat. Genet. 2012. № 44. P. 78–84.
17. *Chaki S., Ago Y., Palucha-Paniewiera A., Matrisciano F., Pilc A.* // Neuropharmacology. 2013. № 66. P. 40–52.
18. *Marek G.J.* // European Journal of Pharmacology. 2010. V. 639. P. 81–90.
19. *Pozzi L., Baviera M., Sacchetti G., Calcagno E., Balducci C., Invernizzi R.W., Carli M.* // Neuroscience. 2011. V. 176. P. 336–348.
20. *Glowinski J., Iversen L.L.* // J Neurochem. 1966. V. 13. № 8. P. 655–669.
21. *Schaffhauser H., Richards J.G., Cartmell J., Chaboz S., Kemp J.A.* // Mol. Pharmacol. 1998. V. 53. № 2. P. 228–233.
22. *Waterborg J.H., Matthews H.R.* // Methods Mol. Biol. 1984. V. 1. P. 1–3.
23. *Сухорукова Н.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И.* // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2022. № 2. С. 23–31.
24. *Kniazeff J., Prezeau L., Rondard P., Pin J., Bettler B.* // Pharmacol. Ther. 2011. V. 130. № 1. P. 9–25.

## Phenibut, Semax and GIZh-290 Modulate Cortical mGluII Receptors in an Attention Deficit Model in Mice

N. A. Sukhorukova<sup>a</sup>, E. V. Vasileva<sup>a</sup>, and G. I. Kovalev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

In our previous experiments, it was found that the nootropic drugs piracetam (200 mg/kg/day, intraperitoneally), pantogam (100), pantogam active (200), phenibut (70), semax (0.6), as well as a new derivative of racetam GIZh-290 (3) and the comparison drug atomoxetine (3.0) as a result of subchronic administration, attention stability to new objects is restored in the “closed enriched cross maze” test, showing selectivity of the effect in relation to a subpopulation of CD-1 mice with an initially low attention index (ED-Low). In this study, the effect of nootropics on metabotropic glutamate receptors (mGluRII) in the prefrontal cortex of these mice was studied using the receptor binding of a specific radioligand [ $G^{-3}H$ ]LY354740. It was found that the density ( $B_{max}$ ) of mGluRII receptors in the brains of subpopulation with the ED-Low phenotype was 11–25% lower than in subpopulation with the ED-High phenotype. None of the drugs had an effect on these receptors in the subpopulation with the ED-High phenotype, whereas phenibut, semax and GIZh-290 showed efficacy with respect to the ED-Low phenotype, increasing  $B_{max}$  values by 60, 19 and 22%, respectively. Thus, it was shown for the first time that mGluRII are involved in the pathogenesis of attention impairment, and the ability of phenibut, semax and GIZh-290 (2,6-dimethylanilide (2-oxo-4-phenylpyrrolidine-1-yl) acetate to selectively normalize the reduced density of these receptors indicates the prospects of their use in as a drugs for the treatment of attention deficit disorder.

*Keywords: attention deficit syndrome, modeling, “closed enriched cross maze” test, nootropic drugs, atomoxetine, radioligand analysis, metabotropic glutamate receptors*