

Г. И. Ковалёв, Н. А. Сухорукова\*, Е. А. Кондрахин, Е. В. Васильева,  
Р. М. Салимов

## ВЛИЯНИЕ ПИРАЦЕТАМА НА РЕЦЕПТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА МЫШЕЙ CD-1 С РАЗНЫМ ФЕНОТИПОМ УСТОЙЧИВОСТИ ВНИМАНИЯ

ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.  
\* e-mail: natalipharm@mail.ru

В тесте “закрытый обогащенный крестообразный лабиринт” изучено влияние субхронического введения ноотропного лекарственного средства пирacetам (200 мг/кг, 1 раз в сутки, в течение 6 дней) на показатели поведения субпопуляций аутбредных мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания. Установлена избирательность действия препарата у грызунов фенотипа с дефицитом внимания (ED-low), включающая в себя восстановление предпочтения обогащенной среды в процессе исследовательского поведения относительно соответствующего контроля. С использованием методов радиолигандного анализа *ex vivo* показано, что пирacetам в выбранной дозе и режиме введения увеличивает плотность ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов префронтальной коры животных подтипа ED-low, не влияя на количество NMDA- и D<sub>2</sub>-рецепторов в изучаемых структурах мозга. Обнаруженные изменения в нейрорецепторном профиле могут указывать на значимое участие ГАМК-ергического компонента в механизме действия пирacetам при экспериментальной патологии внимания.

**Ключевые слова:** пирacetам; синдром дефицита внимания; NMDA-рецептор; D<sub>2</sub>-рецептор; ГАМК<sub>B</sub>-рецептор.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) затрагивает около 8 % детей и подростков, частично сохраняясь во взрослом возрасте, изменяя структуру симптомов [1, 2]. Фармакологическая терапия является одним из ключевых направлений в комплексном подходе реабилитации пациентов с различными подтипами СДВГ. Согласно методологическим рекомендациям, применяемым на сегодняшний день, психостимуляторы и антидепрессанты являются “препаратами выбора” как среди детей, так и взрослых с данной патологией [3, 4]. Эффективность их использования базируется на молекулярных механизмах, лежащих в основе формирования СДВГ [5]. Однако наличие значимых побочных эффектов, проявляющихся при их длительном курсовом применении, обосновывает необходимость поиска более безопасных лекарственных средств и изучения их фармакодинамики.

В лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” с использованием новой экспериментальной модели синдрома дефицита внимания были изучены поведенческие и нейрохимические эффекты таких ноотропных препаратов, как фенибут, пантогам и семакс. Полученные в данных работах практические результаты, отражающие изменения в нейрорецепторном профиле структур головного мозга, связанных с когнитивными функциями, свидетельствуют о возможном дальнейшем применении ноотропов для терапии дефицита внимания [6, 7].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния пирacetам на поведение субпопуляций аутбредных мышей CD-1 в тесте “закрытый обогащенный крестообразный лабиринт” и на сопутствующий

статус рецепторов глутамата, ГАМК и дофамина в префронтальной коре и гиппокампе мозга.

### *Экспериментальная химическая часть*

Пирacetам (2-оксо-1-пирролидинацетамид) (Sigma-Aldrich, США) и иные необходимые реактивы были приобретены в коммерческих источниках. Для изучения рецепторного связывания использовали следующие лиганды: [G-<sup>3</sup>H](–)баклофен (49,7 Кюри/ммоль, Perkin Elmer), [G-<sup>3</sup>H](–)сульпирид (60 Кюри/ммоль) и [G-<sup>3</sup>H](+)МК-801 (210 Кюри/ммоль), синтезированные профессором, д.х.н. Ю. А. Золотарёвым в ОХФВБ ИМГ РАН (зав. отделом — академик РАН Н. Ф. Мясо-едов).

### *Экспериментальная фармакологическая часть*

**Животные.** Эксперименты проводили на самцах аутбредных мышей CD-1, полученных из НПП “Питомник лабораторных животных” ФИБХ, массой 23 – 30 г (*n* = 66), которых содержали в виварии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” в стандартных условиях при свободном доступе к воде и корму. Эксперименты проводили с 10 до 16 ч. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”. Экспериментальная установка была поставлена ООО “НПК Открытая Наука” (Россия). Пирacetам, растворенный в физиологическом растворе, вводили опытной группе в дозе 200 мг/кг внутривентриально один раз в сутки в течение 6 дней, контрольной группе вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Выбор дозы и продолжитель-

ности введения основывался на данных, полученных ранее в лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Заварина”.

**Изучение поведения.** Животных подвергали поведенческому тестированию в закрытом обогащенном крестообразном лабиринте (ЗОКЛ), описанном в работах [8]. Два рукава лабиринта были пустыми, а два других рукава содержали дополнительный объект (стеклянная колба) и рассматривались как обогащенная среда. Регистрировали время пребывания в каждом из рукавов лабиринта и вычисляли индекс предпочтения обогащенной среды согласно формуле:

$$ED\text{-ratio} (\text{Obj } tR) = 100 \cdot T_{\text{enriched}}/T_{\text{empty}}$$

где  $T_{\text{enriched}}$  является временем, проведенным животным в рукавах установки с объектами, а  $T_{\text{empty}}$  — временем в пустых рукавах, соответственно.

Животные обеих субпопуляций, выявленных в ходе первичного поведенческого тестирования, были распределены на контрольные и опытные группы. При повторном тестировании в ЗОКЛ по истечении времени субхронического введения препарата (6 суток внутривентриально) оценивали его влияние на предпочтение обогащенных рукавов лабиринта у мышей с известным типом исследовательской реакции на объекты, имеющиеся в лабиринте. Далее животных декапитировали, головной мозг извлекали на льду и выделяли его структуры по схеме [9], быстро замораживали в жидком азоте и хранили в холодильнике при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до дня эксперимента по радиорецепторному связыванию.

**NMDA-рецепторы.** Выделение плазматических мембран префронтальной коры и гиппокампа проводили по модифицированным методам [8]. Для радиолигандного анализа NMDA-рецепторов использовали  $[G\text{-}^3\text{H}](+)\text{MK-801}$ . Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Процесс связывания в инкубационной смеси останавливали путем добавления инкубационного буфера при температуре  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  с последующим быстрым фильтрованием через стекловолокнистые фильтры GF/B (Whatman), предварительно смоченные в ледяном отмывочном буфере в течение 3 ч.

**D<sub>2</sub>-рецепторы.** Для приготовления суспензии плазматических мембран префронтальной коры использовали метод, описанный в работе [10]. Для радиолигандного анализа D<sub>2</sub>-рецепторов по методу [11] использовали  $[G\text{-}^3\text{H}](-)\text{сульпирид}$ . Процесс инкубации протекал в инкубационной смеси при температуре  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч при постоянном встряхивании. Процесс связывания в инкубационной смеси останавливали путем добавления инкубационного буфера при температуре  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  с последующим быстрым фильтрованием через стекловолокнистые фильтры GF/B (Whatman), предварительно смоченные в ледяном отмывочном буфере в течение 3 ч.

**ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы.** Приготовление мембранных препаратов, содержащих ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы префрон-

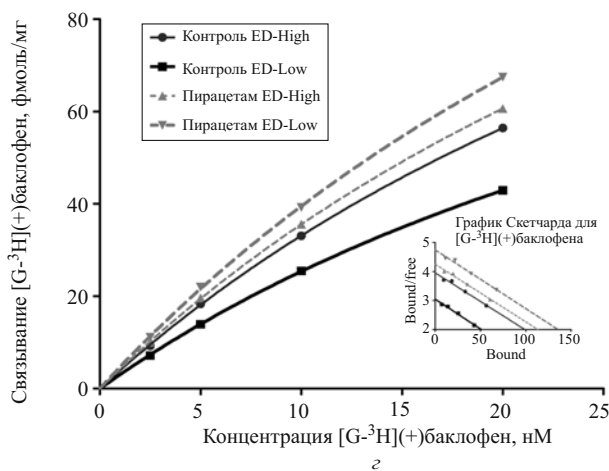
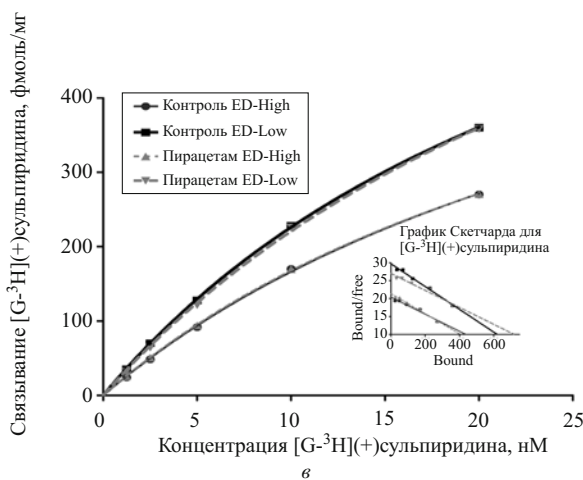
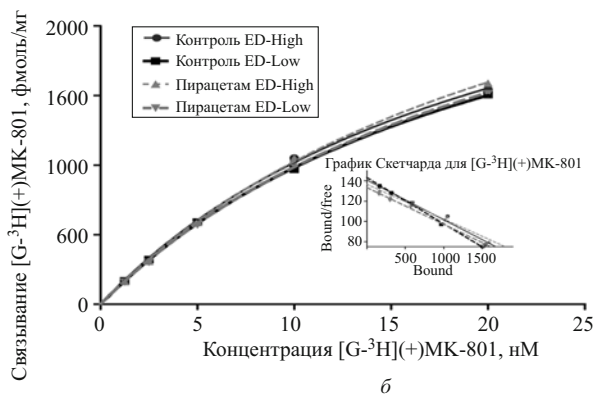
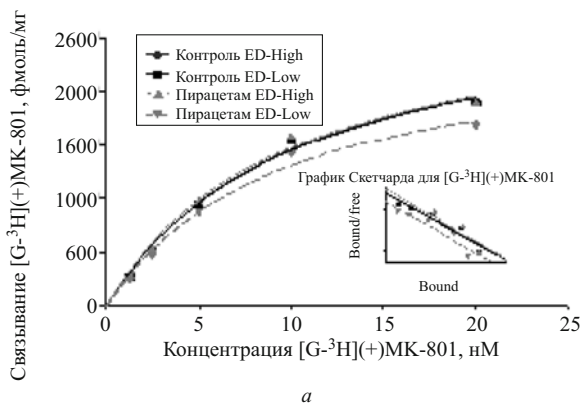
тальной коры, проводили по модифицированному методу [12, 13]. В экспериментах по радиолигандному анализу ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов использовали  $[G\text{-}^3\text{H}](-)\text{-баклофен}$ . Реакционную смесь инкубировали при  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. По окончании инкубации пробы фильтровали с использованием охлажденного буфера через стекловолокнистые фильтры GF/C (Whatman), предварительно смоченные в 0,3 % полиэтиленимине в течение 2 ч при  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Инкубационная смесь во всех экспериментах содержала 50 мкл меченного тритием специфического лиганда, 250 мкл буфера и 200 мкл суспензии мембран, для неспецифического связывания добавляли 50 мкл немеченного лиганда. Общий объем инкубационного буфера для фильтрования одной пробы составлял 8 – 10 мл. Предварительно просушенные при комнатной температуре в течение 12 ч фильтры GF/B и GF/C (Whatman) переносили во флаконы для сцинтилляционного счета и заливали 5 мл сцинтилляционной жидкости (4 г PPO и 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 измеряли по стандартной методике Лоури [14].

**Обработка и представление результатов.** Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Различия между субпопуляциями мышей по изучаемым показателям оценивали по критерию Манна-Уитни. Полученные результаты представлены в виде средних значений с учетом стандартной ошибки среднего ( $mean \pm S.E.M$ ). Результаты экспериментов *ex vivo* оценивали с помощью рассчитанных величин  $K_d$  и  $B_{\text{max}}$ , отражающих степень сродства рецептов к лиганду (нМ) и количество мест связывания лиганда (фмоль/мг белка), соответственно. Для анализа насыщения и получения характеристик связывания  $B_{\text{max}}$  и  $K_d$  измеряли специфическое связывание для NMDA- и D<sub>2</sub>-рецепторов — от 1,25 до 20 нМ, для ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов — от 0,5 до 20 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 повторностях. Для обработки результатов радиолигандного связывания использовали программу GraphPad Prism 7 Demo и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде “ $mean \pm S.E.M$ ”.

### Результаты и их обсуждение

Использование теста “закрытый обогащенный крестообразный лабиринт” (ЗОКЛ) позволило выделить в общей гетерогенной популяции аутбредных мышей CD-1 подтипы грызунов ED-high и ED-low с различным предпочтением обогащенных рукавов лабиринта, которое является устойчивой групповой характеристикой и рассматривается как проявление пониженного внимания к объектам окружающей среды [8]. В на-



Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг/сутки, в/б) на специфическое связывание  $[G\text{-}^3\text{H}(+)\text{MK}801$  с NMDA-рецепторами префронтальной коры (а) и гиппокампа (б);  $[G\text{-}^3\text{H}(-)\text{сульпирида}$  с  $D_2$ -рецепторами (в) и  $[G\text{-}^3\text{H}(-)\text{баклофена}$  с  $\text{GABAB}$ -рецепторами (з) префронтальной коры мозга мышей линии CD-1 *ex vivo* (кривые насыщения и графики Скетчарда).

стоящем исследовании при первичном тестировании исследовательского поведения животные с поведенческим фенотипом ED-low (со сниженным предпочтением обогащенных отсеков лабиринта в 2,4 раза по сравнению с фенотипом ED-high) не отличались по показателям теста ЗОКЛ, связанных с тревожностью (F\_ChTm и F\_GITm), двигательной активностью (T\_ChTm и T\_GITm) и эффективностью исследовательского поведения (F\_PtrN и PatrIN). При повторном тестировании указанное первоначальное различие ме-

жду субпопуляциями ED-low и ED-high сохранялось (табл. 1). Субхроническое введение пирацетама в дозе 200 мг/кг в сутки оказывало избирательное корректирующее влияние на показатели поведения животных фенотипа ED-low (табл. 1). 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, что является сопоставимым со значениями данного показателя в субпопуляции ED-high.

Таблица 1  
Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг/сутки, 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	Контроль ED-high (n = 19)	Пирацетам ED-high (n = 20)	Контроль ED-low (n = 13)	Пирацетам ED-low (n = 14)
Defc_N	1,1 ± 0,4	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,9 ± 0,4
F_PtrN	6,5 ± 0,6	7 ± 0,6	6,8 ± 0,6	8,4 ± 0,8
PatrIN	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1	0,9 ± 0,2 <sup>#</sup>
F_ChTm	7,8 ± 0,5	8,4 ± 0,7	8,1 ± 1,1	8,5 ± 0,9
F_GITm	6,2 ± 1	20,2 ± 10	5,7 ± 1,1	6,5 ± 1,4
T_ChTm	39,4 ± 4,2	42,1 ± 2,8	41,1 ± 2,9	35,3 ± 3,7 <sup>#</sup>
T_GITm	86,6 ± 12	100,9 ± 9,1	63,7 ± 7,4	75,6 ± 13,8
Obj_tR	254,3 ± 38,1	327,1 ± 97,8	104,6 ± 12,3*	337,4 ± 121,5 <sup>#</sup>

\* — Статистически значимое отличие между субпопуляциями, Mann — Whitney U Test,  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> — статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, Mann — Whitney U Test,  $p < 0,05$ .

Пирацетам статистически достоверно уменьшал суммарное время в центральном отсеке лабиринта (T\_ChTm) и число общего количества полных обходов всех отсеков лабиринта (PatrlN), что сочетается с увеличением доли времени, проведенного в боковых отсеках (T\_GITm).

Анализ результатов экспериментов по радиолигандному связыванию выявил следующие различия в параметрах рецепторного связывания в структурах мозга мышей обнаруженных субпопуляций (табл. 2). Для глутаматных NMDA-рецепторов как префронтальной коры, так и гиппокамп в контрольных группах субпопуляций данный параметр не различался статистически достоверно (рисунок а, б).

Группа мышей ED-low характеризовалась увеличенными значениями  $B_{max}$  для дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>-подтипа (+ 21 %) и сниженными для ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов (- 27 %) (табл. 2).

При субхроническом введении пирацетам в изучаемой дозе приводил к изменениям в плотности ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов ( $B_{max}$ ) в префронтальной коре головного мозга у грызунов ED-low. Показатель  $B_{max}$ , отражающий количество мест связывания специфического лиганда [<sup>3</sup>H](-)баклофена, в опытной группе превысил соответствующие контрольные значения на 66 % (табл. 2, рисунок з). Эффекта в отношении дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов обнаружено не было (табл. 2, рисунок в). Величины  $K_d$  для всех изучаемых подтипов рецепторов оставались неизменными как в контрольных, так и опытных группах обоих поведенческих фенотипов.

Полученные результаты о клинической эффективности пирацетама в отношении компонента внимания

соответствуют итогам исследований с использованием других ноотропных препаратов — пирацетама, пантогама, фенибута, семакса, а также атомоксетина — селективного ингибитора захвата норадреналина без психостимулирующих свойств [15 – 17].

В опубликованных недавно доклинических работах нами было показано, что маркерами сниженного уровня внимания в тесте ЗОКЛ в условиях *ex vivo* являются показатели плотности ( $B_{max}$ ) ГАМК<sub>B</sub>- и дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов [8], которые избирательно корректируются такими ноотропными средствами, как пантогам и фенибут [6]. При этом семакс нормализовал плотность лишь D<sub>2</sub>-рецепторов [7] (в чем был сходен с эффектом атомоксетина), а пирацетам — плотность только ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов (табл. 2). Обращает на себя внимание различие в первичных мишенях этих ноотропов: в условиях *in vitro* пантогам проявил свойства лиганда ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов [18], фенибут – агониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов [6], пирацетам — агониста никотиновых холинорецепторов [19], тогда как у семакса обнаружилось сродство к глутаматным метаботропным рецепторам 2/3 типов [20].

Примечательно, что все упомянутые ноотропные препараты обладают способностью стимулировать экспрессию нейротрофина BDNF [21], который снижен в гиппокампах крыс со спонтанной гипертензией (SHRs), служащих моделью СДВГ [22]. Было предположено, что с учетом множественных связей BDNF с катехоламинергическими системами мозга нейротрофиновый фактор может быть дополнением к так называемой “дофаминовой гипотезе” СДВГ [23].

Однако обнаруженное нами избирательное *ex vivo* влияние пирацетама на количественный показатель

Таблица 2  
Влияние субхронического введения пирацетама (200 мг/кг/сутки, в/б) на параметры рецепторного связывания в мозге субпопуляций мышей линии CD-1 ( $m \pm S.E.M.$ )

Радиолиганд, структура мозга	Группа мышей	Параметры связывания	
		$B_{max}$ (фемоль/мг белка)	$K_d$ (нМ)
[G- <sup>3</sup> H](+)МК-801, префронтальная кора	Контроль ED-High	3013 ± 294	10,7 ± 2,1
	Пирацетам ED-High	2924 ± 300	9,8 ± 2,1
	Контроль ED-Low	2993 ± 285	10,7 ± 2,1
	Пирацетам ED-Low	2595 ± 276	9,9 ± 2,4
[G- <sup>3</sup> H](+)МК-801, гиппокамп	Контроль ED-High	3268 ± 215	22,1 ± 2,3
	Пирацетам ED-High	3595 ± 180	25,0 ± 2,0
	Контроль ED-Low	3191 ± 93	22,5 ± 1,1
	Пирацетам ED-Low	3324 ± 184	23,7 ± 2,1
[G- <sup>3</sup> H](-)сульпирид, префронтальная кора	Контроль ED-High	736 ± 49	34,2 ± 3,3
	Пирацетам ED-High	707 ± 23	32,1 ± 1,5
	Контроль ED-Low	890 ± 25*	29,4 ± 1,2
	Пирацетам ED-Low	970 ± 69	34,0 ± 3,5
[G- <sup>3</sup> H](-)баклофен, префронтальная кора	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 <sup>#</sup>	48,2 ± 2,7

\* — Статистически значимое отличие между субпопуляциями, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> — статистически значимое отличие между контрольной и опытной группами, F-критерий Фишера,  $p < 0,05$ .



распределения ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов и отсутствие такового в отношении дофаминовых и NMDA-рецепторов позволяет сделать допущение о существенной роли и ГАМК-ергического компонента в механизме коррекции дефицита внимания.

#### Финансирование

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

#### Соблюдение этических стандартов

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 г.). Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition, Am. Psychiatric Assoc. (2013), pp. 59 – 65.
2. *Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: МКБ-10 / УСД-10: Клинич. описания и указания по диагностике / ВОЗ; Пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина, Оверлайд, Санкт-Петербург (1994), сс. 268 – 269.*

3. О. В. Гончарова, П. А. Ветров, О. В. Горшков, *Медицинский совет*, **12**, 96 – 103 (2012).
4. В. И. Гузева, Г. Н. Авакян, С. Б. Артемьева и др., *Федеральное руководство по детской неврологии*, ООО “МК”, Москва (2016).
5. G. M. Badescu, M. Filfan, R. E. Sandu, et al., *Rom. J. Morphol. Embryol.*, **57**(2), 361 – 366 (2016).
6. Г. И. Ковалёв, Н. А. Сухорукова, Е. В. Васильева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **84**(4), 3 – 11 (2021).
7. Г. И. Ковалёв, Н. А. Сухорукова, Е. А. Кондрахин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **84**(6), 3 – 10 (2021).
8. Г. И. Ковалев, Р. М. Салимов, Н. А. Сухорукова и др., *Нейрохимия*, **37**(1), 1 – 9 (2020).
9. L. L. Iversen and J. Glowinski, *J. Neurochem.*, **13**(8), 655 – 669 (1966).
10. C. R. Breese, M. J. Marks, J. Logel, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**(1), 7 – 13 (1997).
11. W. Sun, N. Ginovart, F. Ko, et al., *Mol. Pharmacol.*, **63**(2), 456 – 462 (2003).
12. N. G. Bowery, D. R. Hill, A. L. Hudson, *Neuropharmacology*, **24**(3), 207 – 210 (1997).
13. A. M. Szekely, M. L. Barbaccia, E. Costa, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **243**(1), 155 – 159 (1987).
14. J. H. Waterborg and H. R. Matthews, *Methods Mol. Biol.*, **32**, 1 – 4 (1994).
15. N. N. Zavadenko and S. N. Yu, *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, **3**(6), p. A86 (1999).
16. M. Altin, A. A. El-Shafei, M. Yu, et al., *Drugs Context.*, 212260, 1 – 12 (2013).
17. Н. Н. Заваденко, *Вопросы соврем. педиатрии*, **13**(4), 48 – 53 (2014).
18. Г. И. Ковалёв, Ю. Ю. Фирстова, Д. А. Абаимов и др., *Журн. неврол. и психиат.*, **112**(3), 44 – 48 (2012).
19. Г. И. Ковалёв, Ю. Ю. Фирстова, *Клин. фармакол. и терапия*, **19**(6), 72 – 73 (2010).
20. Ю. Ю. Фирстова, Е. В. Васильева, Г. И. Ковалев, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(1), 6 – 10 (2011).
21. Ю. Ю. Фирстова, О. В. Долотов, Е. А. Кондрахин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(6), 3 – 7 (2009).
22. A. Meneses, G. Perez-García, T. Ponce-Lopez, et al., *Rev. Neurosc.*, **22**(3), 365 – 371 (2011).
23. S.-J. Tsai, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **34**, 35 – 41 (2017).

Поступила 14.07.21

## INFLUENCE OF PIRACETAM ON THE BRAIN RECEPTOR SYSTEMS IN CD-1 MICE WITH DIFFERENT ATTENTION STABILITY PHENOTYPES

G. I. Kovalev<sup>1</sup>, N. A. Sukhorukova<sup>1\*</sup>, E. A. Kondrakhin<sup>1</sup>, E. V. Vasil'eva<sup>1</sup>, and R. M. Salimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, 125315 Russia

\* e-mail: natalipharm@mail.ru

The “closed enriched plus-maze” (CEPM) test was used to study the effect of subchronic administration of the nootropic drug piracetam (200 mg/kg, daily, for 6 days) on the behavioral parameters of subpopulations of outbred CD-1 mice with difference in phenotype of sustained attention to environmental objects. Selectivity of the drug action in rodents of the attention deficit phenotype (ED-low) was established, including the restoration of the preference for an enriched environment in the process of exploratory behavior relative to the corresponding control. Using the *ex vivo* radioligand analysis, it was found that piracetam at the selected dose and protocol of administration increased the density of GABA-B receptors in the prefrontal cortex of animals of the ED-low subtype, without affecting the number of NMDA and D<sub>2</sub> receptors in the brain structures studied. Changes observed in the neuroreceptor profile may indicate a presumably significant participation of the GABAergic component in the mechanism of piracetam action in experimental pathology of attention.

**Keywords:** piracetam; attention deficit disorder; NMDA receptor; D<sub>2</sub> receptor; GABA-B receptor.