



Исследование влияния КАПАХ, мемантина и ривастигмина на поведение и когнитивные функции крыс

Никитин Д. О., Семина И. И., Валеева Е. В., Никитина А. В.,
Хафизова А. З., Овчинникова А. Г.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань,
Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся когнитивными и поведенческими нарушениями. Препараты, используемые сегодня в клинической практике, способны замедлить её прогрессирование, но ассоциированы с пожизненным применением, что обусловлено комплексностью патогенеза. Поэтому для коррекции БА необходим аналогичный подход, которым может стать КАПАХ (2-хлорэтокси-пара-N-диметиламинофенилфосфорилацетогидразид) — потенциальное лекарственное средство (ЛС) с мультитаргетным механизмом действия.

Цель. Изучить влияние КАПАХ и препаратов сравнения (мемантина и ривастигмина) на поведение и когнитивные функции крыс.

Материалы и методы. Объект исследования — КАПАХ потенциальное ЛС, обладающее мультитаргетным механизмом действия. Препараты сравнения — мемантин (10 мг/кг) и ривастигмин (2 мг/кг). Животные были разделены на 4 группы (контроль, КАПАХ, мемантин, ривастигмин) по 8 самцов и 9 самок и 30 дней получали подкожные инъекции соответствующих средств, после чего их когнитивные функции и поведение были исследованы на моделях «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ) и «Экстраполяционное избавление» (ЭПИ) (НПК «Открытая наука», Россия) при помощи программы «EthovisionXT» (Noldus, Нидерланды). Статистическая обработка проводилась с использованием однофакторного анализа ANOVA в программе GraphPadPrism8.0.1.

Результаты. На модели «ВЛМ» применение КАПАХ в 1,8 и 1,5 раза ($p < 0,05$) увеличивало время плавания в зоне платформы по сравнению с контролем в группах самцов и самок, соответственно, превосходя показатели ЛС сравнения. В тесте «ЭПИ» введение КАПАХ самцам снижало число прыжков в 4,4 раза ($p < 0,05$) и в 2,3 раза ($p < 0,05$) увеличивало латентный период двигательной активности по сравнению с контролем, но не влияло на данные аспекты в случае самок.

Вывод. Многократное введение КАПАХ улучшает когнитивные функции и память здоровых самцов и самок крыс, а также снижает тревожность самцов, превосходя при этом эффекты мемантина и ривастигмина.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; мемантин; ривастигмин; водный лабиринт Морриса; экстраполяционное избавление

Для цитирования:

Никитин Д. О., Семина И. И., Валеева Е. В., Никитина А. В., Хафизова А. З., Овчинникова А. Г. Исследование влияния КАПАХ, мемантина и ривастигмина на поведение и когнитивные функции крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(3):38–48. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-3-38-48>. EDN: TKQGOZ
Поступила: 05.07.2024. В доработанном виде: 07.08.2024. Принята к печати: 07.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024.

Effects of CAPAH, memantine, and rivastigmine on behavioral and cognitive functions of rats

Dmitry O. Nikitin, Irina I. Semina, Elena V. Valeeva, Anastasiya V. Nikitina, Aigul Z. Khafizova, Amina G. Ovchinnikova
Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Abstract

Relevance. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by cognitive and behavioral disorders. The drugs currently used in clinical practice can slow drug development but are usually associated with lifelong use because of the complexity of pathogenesis. Therefore, to correct AD, a similar approach is needed, which can be CAPAH (2-chloroethoxy-para-N-dimethylaminophenylphosphorylaceto-hydrazide), a potential drug with a multitarget mechanism of action.

Objective. Investigate the effects of CAPAH, memantine, and rivastigmine on the behavior and cognitive functions of rats.

Materials and methods. This study identified CAPAH as a potential drug with a multitarget mechanism of action. The comparator drugs were memantine (10 mg/kg) and rivastigmine (2 mg/kg). Animals were divided into 4 groups (control, CAPAH, memantine, rivastigmine), 8 males and 9 females each receiving subcutaneous injections of the respective agents for 30 days. Subsequently, their cognitive functions and behavior were studied on the «Morris Water Maze» (MWM) and «Extrapolation deliverance» (EPI) ("Open Science", Russia) with the help of the "EthovisionXT" program (Noldus, the Netherlands). Statistical processing was performed using one-way ANOVA in the GraphPadPrism 8.0.1 program.

Results. In case "MWM" CAPAH increased the swimming time in the platform zone by 1.8 and 1.5 times ($p < 0.05$) compared with the control in the male and female groups, respectively, exceeding the parameters of the comparison drug. In case "EPI" test, the administration of CAPAH to males reduced the number of jumps by 4.4 times ($p < 0.05$) and increased the latent period of motor activity by 2.3 times ($p < 0.05$) compared with the control group, but did not affect these aspects in females.

Conclusion. Administration of CAPAH improves cognitive function and memory in healthy male and female rats and reduces anxiety in male rats, whereas it outperforms the effects of memantine and rivastigmine.

Keywords: Alzheimer's disease; memantine; rivastigmine; Morris water maze; extrapolation deliverance

For citations:

Nikitin DO, Semina II, Valeeva EV, Nikitina AV, Khafizova AZ, Ovchinnikova AG. Effects of CAPAH, memantine, and rivastigmine on behavioral and cognitive functions of rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(3):38–48. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-3-38-48>. EDN: TKQGOZ

Received: 05.07.2024. **Revision received:** 07.08.2024. **Accepted:** 07.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

Введение / Introduction

Терапия нейродегенеративных расстройств является актуальной темой современной медицины, поскольку изменение возрастной структуры популяции в пользу пожилого населения, возрастание доли умственного труда, а также увеличение стрессогенных воздействий приводят к повышению частоты встречаемости данных нарушений. Особенно остро данная ситуация наблюдается в случае болезни Альцгеймера (БА) — хронического необратимого заболевания, которое сопровождается когнитивными и поведенческими нарушениями [1, 2].

Как правило, начальные стадии нейродегенерации характеризуются ухудшением кратковременной памяти, которые не сильно влияют на качество жизни — человек может справиться со сложными задачами (особенно если делал их ранее) и способен обучаться новому, однако не так быстро [2, 3]. Далее при прогрессировании БА поражается пространственная и долговременная память, утрачивается способность абстрактно и логически мыслить, что сказывается на социальных и профессиональных навыках, а самые тяжёлые стадии заболевания характеризуются тотальным слабоумием, потерей самостоятельности и дееспособности [2–6].

Несмотря на то, что точный патогенез БА остаётся открытым вопросом, современной науке очевидно, что возникающая когнитивная и поведенческая симптоматика является результатом нарушения процессов синапто- и нейропластичности или гибели нейронов [6–8]. Как правило, первые нейродегенеративные проявления ассоциированы с нарушением баланса нейротрансмиттеров, что указывает на исключительную важность нейромедиаторных систем для формирования и поддержания как когнитивных функций, так и поведенческих реакций [9–11]. Например, известно, что большую роль в вышеуказанных процессах играет холинергическая система, а нарушения её иннервации, возникающие при БА в тканях неокортекса, гиппокампа и височной доли, сопровождаются поражениями памяти и когнитивных функций [7, 11–13]. Не менее значимым аспектом является баланс возбуждающих аминокислот, а именно глутамата: известно, что иннервация глутаматергической системы усиливается при обучении, однако её гиперактивация считается одним из основных механизмов развития нейродегенеративного процесса и гибели нейронов из-за развития эксайтотоксичности [14].

Поэтому к препаратам выбора в случае данной нозологии относятся средства, способные напрямую или

опосредованно воздействовать на функциональную активность нейротрансмиттерных систем. Например, одна из важнейших линий терапии данной нозологии основана на использовании центральных ингибиторов холинэстеразы — донепезила, ривастигмина, галантамина [15, 16]. Механизм их действия основан на разрушении фермента ацетилхолинэстеразы и нормализации сниженного уровня ацетилхолина в поражённых участках мозга, что активизирует процессы синаптической пластичности и способствует улучшению памяти, внимания, речи и эмоционального статуса [16, 17]. В этой группе лекарственных средств отдельного внимания заслуживает препарат ривастигмин. Известно, что он способен ингибировать функциональную активность не только ацетилхолинэстеразы, но и бутирилхолинэстеразы, фермента, активность которого увеличивается в случае БА. Это предположение подтверждается исследованиями, в которых высокий уровень бутирилхолинэстеразы был обнаружен в сенильных бляшках и нейрофибрилярных клубочках подкорковых структур (гиппокампа, височных и лобных отделов) [18].

Не менее перспективным лекарственным средством, применяемым в случае БА, является мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов [19, 20]. Как отмечалось ранее, глутамат в качестве нейротрансмиттера играет значимую роль в поддержании механизмов обучаемости и когнитивных функций. Однако гиперактивация NMDA-рецепторного комплекса, возникающая при БА, приводит к эксайтотоксичности — нарушению процессов деполяризации, увеличению поступления ионов кальция и гибели нейронов [21, 22]. Плюсом механизма действия мемантина является его физиологическая вариативность: он способен как избирательно фокусироваться на патологически активных NMDA-рецепторах и блокировать их, предупреждая явление эксайтотоксичности, так и облегчать глутаматергическую стимуляцию в нормальных условиях (например, при обучении) [19–21]. Кроме этого, существует предположение, согласно которому мемантин предупреждает гиперфосфорилирование тау-протеина и таким образом способствует поддержанию гомеостаза и других нейромедиаторных систем — холинергической, дофаминергической и серотонинергической [17, 19, 20]. В настоящее время мемантин при БА применяется как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антихолинэстеразными препаратами [16, 18].

Таким образом, своевременное начало лечения способно существенно задержать прогрессирование

нейродегенерации, смягчить симптомы и увеличить количество качественно прожитых лет. Однако ни одно из существующих на сегодняшний день ЛС не способно повернуть вспять процесс нейродегенерации, а их длительный или пожизненный курс применения неуклонно увеличивает риск возникновения побочных эффектов [3, 17, 19, 22].

Поэтому в настоящее время усилия многих научных центров сосредоточены на изучении и изыскании новых, более эффективных и безопасных препаратов. Перспективным вариантом решения этого вопроса может стать применение соединений группы фосфорилацетогидразидов (ФАГ). Ранее было показано, что ФАГ обладают мультитаргетным механизмом действия и способны корригировать функции важнейших нейротрансмиттерных систем, что связано с наличием в их структуре четырёхкоординированного атома фосфора, удерживающего несколько функционально активных групп (хлорэтокси-, диметиламино-, гидразидную группы, фенильный и карбонильный радикалы), каждая из которых может иметь свою мишень в патологическом процессе [24–26]. Это позволило позиционировать наиболее перспективное производное этой группы 2-хлорэтокси-пара-N-диметиламинофенил фосфорилацетогидразид (КАПАХ) как потенциальное лекарственное средство с комплексным механизмом действия, способное улучшать функции мозга при деменциях и различных поражениях когнитивных функций [25–27].

Материалы и методы / Materials and methods

Объектом исследования явилось перспективное соединение ряда ФАГ с мультитаргетным механизмом действия — КАПАХ: 2-хлорэтокси-пара-N-диметиламинофенилфосфорилацетогидразид. Его применяли в дозе 10 мг/кг (1/100 от LD₅₀) (рис. 1А).

КАПАХ был синтезирован на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» под руководством ведущего научного сотрудника,

кандидата химических наук *Тарасовой Р. И.* и в настоящее время находится на завершающей стадии доклинических исследований.

В качестве препаратов сравнения использовали ЛС, применяемые в настоящее время в клинической практике в терапии БА: нейропротектор мемантин («Меманейрин», ЗАО БИС, Россия; в дозе 10 мг/кг) и антихолинэстеразное средство ривастигмин (Novartis, Швейцария; в дозе 2 мг/кг) (рис. 1Б, В). Их выбор основан на предварительном анализе литературы, свидетельствующем об их эффективности в экспериментах на животных [15–22, 28]. Введение всех соединений проводилось в течение 30 дней путём подкожных (п/к) инъекций.

В исследовании было использовано 32 крысы-самца, а также 36 крыс-самок линии Wistar массой 200–300 г в возрасте 3 месяцев. До начала проведения экспериментов все испытуемые животные содержались в стандартных условиях, в естественном световом режиме на полнорациональной сбалансированной диете (согласно ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением международных требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также согласно «Правилам надлежащей лабораторной практики», утверждённым приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016. В исследовании применялись методы, описанные в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [29].

Животные были разделены на 4 группы, с учётом половой принадлежности:

1. Контрольная группа — введение физиологического раствора (9 самок и 8 самцов);
2. Группа КАПАХ (9 самок и 8 самцов);
3. Группа мемантина (9 самок и 8 самцов);
4. Группа ривастигмина (9 самок и 8 самцов).

После введения препаратов поведение и когнитивные функции животных были исследованы на моделях «Водный лабиринт Морриса» и «Экстраполяционное избавление». Дизайн исследования представлен на рис. 2.

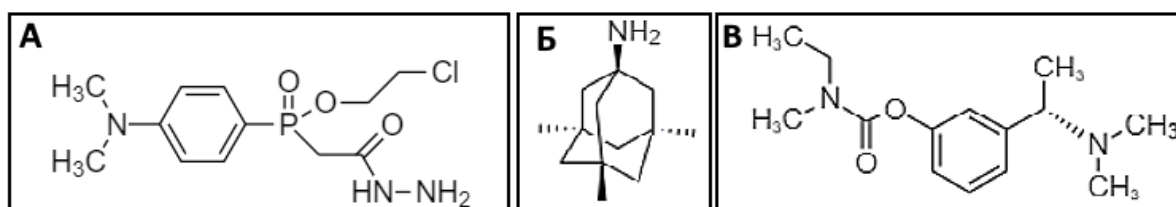


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых соединений

А — КАПАХ (2-хлорэтокси-пара-N-диметиламинофенилфосфорилацетогидразид); Б — мемантин; В — ривастигмин.

Fig. 1. Structural formulas of the studied compounds

A — CAPAH (2-chloroethoxy-para-N-dimethylaminophenylphosphorylacetohydrazide); Б — memantine; C — rivastigmine.

Самцы (n=32) и самки (n=36) крыс линии Wistar			
Этап 1	Многokrатное (25 дней) подкожное введение		
<i>Физ.р-р.</i> Самцы (n=8) Самки (n=9) крыс	<i>КАПАХ; 10 мг/кг</i> Самцы (n=8) Самки (n=9) крыс	<i>Мемантин; 10 мг/кг</i> Самцы (n=8) Самки (n=9) крыс	<i>Ривастигмин; 2 мг/кг</i> Самцы (n=8) Самки (n=9) крыс
Этап 2	Поведенческое тестирование:		
	«Водный лабиринт Морриса» (25-28 дни)		
	«Экстраполяционное избавление» (30 день)		

Рис. 2. Дизайн эксперимента
Fig. 2. Experimental design

Методы поведенческого тестирования / Behavioral testing methods

А) Тест «Водный лабиринт Морриса» (НПК «Открытая наука», Россия) использовали для исследования процессов памяти и когнитивных функций животных [29]. Установка представляет собой круглый бассейн (диаметр 1,5 м, глубина — 0,6 м), заполненный водой (+25 °С). В одном из секторов бассейна на глубине 1,5–2 см под водой находится скрытая платформа (10 × 10 см), расположение которой на этапе обучения неизменно. Воду перед началом эксперимента подкрашивали обезжиренным молочным порошком, чтобы крыса не видела установленную платформу и полагалась только на память. Метод основан на том, что животное должно найти кратчайший путь в бассейне с водой до спрятанной спасательной платформы на основании знаний о её местонахождении, полученных в процессе обучения. Для ориентации грызунов в бассейне использовали 4 чёрно-белых ориентира, которые устанавливали на борта бассейна на равноудалённом расстоянии по сторонам света — север, юг, запад, восток. Таким образом, расстояние от точки старта до спасательной платформы было приблизительно равным. Тест состоит из двух этапов.

Первый этап (обучение) необходим для формирования и закрепления у животных понимания расположения спасательной платформы в пространстве. Для этого в течение 3 последовательных дней, по 3 сессии в день исследуемое животное осторожно опускали в воду поочерёдно возле каждого из 3 ориентиров (мордочкой к данному ориентиру) и в течение 60 с позволяли самостоятельно искать платформу. Если в течение этого времени крыса её не находила, то была аккуратно туда направлена. Когда животное забира-

лось на платформу, ему позволяли посидеть на ней 15 с, после её чего перемещали клетку для просушки.

Второй этап (тестирование) был проведён на 4-й день (после этапа обучения) и служил способом проверки показателей памяти. Для этого спасательную платформу убрали из установки и в течение 1 минуты регистрировали время нахождения животного в зоне, где ранее располагалась платформа. При нормальном состоянии процессов памяти и когнитивных функций животное больше времени пребывало в зоне прежнего расположения платформы [30, 31].

Б) Тест «Экстраполяционное избавление» позволяет оценить когнитивные функции в состоянии стресса [29]. Установка (НПК «Открытая наука», Россия) представляет собой ёмкость (высотой 35 см, диаметром 23 см), наполненную водой с прозрачным сосудом в центре (диаметр 9,2 см), который не касается стенок и погружён в воду (21 °С) на 2 см. Суть методики заключается в помещении испытуемого животного в стрессовые условия (ограниченное водное пространство центрального цилиндра), из которых нужно найти верный выход — т. е. поднырнуть под его край. Чем быстрее животное это понимает, тем лучше её когнитивные функции. Кроме того, данная методика позволяет выявить расположенность к тревожному поведению — безуспешные попытки выпрыгнуть или вскарабкаться на верхний край цилиндра наблюдаются исключительно у крыс с повышенным уровнем эмоциональной реактивности.

За 2 минуты теста учитывали:

1. Количество прыжков животного, что отражает общий уровень стресса, т. е. чем больше прыжков — тем больше уровень стресса.

2. Латентный период двигательной активности (с) — время с момента начала эксперимента до первого движения, что отражает общее состояние когнитивных функций в стрессогенных условиях.

3. Время до подныривания — аспект когнитивных функций, т. е. увеличение данного показателя, отражает снижение когнитивных функций в стрессовых условиях [32].

Для регистрации поведенческих реакций использовали систему «EthoVisionXT» (Noldus, Нидерланды) с автоматическим способом анализа треков [33].

Статистическая обработка результатов проводилась в программе GraphPadPrism 8.0.1. при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, где фактором служила принадлежность к экспериментальной группе (контроль, КАПАХ, мемантин, ривастигмин). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, где M — среднее значение, SEM — стандартная ошибка среднего.

Результаты / Results

Результаты исследования поведения животных в тесте «Водный лабиринт Морриса» представлены на рис. 3.

В ходе проведения тестирования было установлено, что КАПАХ при многократном режиме введе-

ния способен оказывать положительное влияние на когнитивные функции и пространственную память крыс-самцов, что выражалось в увеличении времени плавания в зоне платформы в 1,8 раз ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными животными. При применении мемантина и ривастигмина не выявлено статистически значимых отличий от времени плавания в зоне платформы контрольной группы, однако многократное введение ривастигмина статистически значимо снижало данный показатель в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой, получавшей КАПАХ (рис. 3А).

В группе самок при введении КАПАХ и мемантина было установлено увеличение времени пребывания в зоне платформы по сравнению с контрольными самками в 1,5 ($p < 0,05$) и 1,7 ($p < 0,05$) раз, соответственно, что свидетельствует об улучшении процессов памяти (рис. 3Б).

Результаты исследования поведения животных в тесте «Экстраполяционное избавление» представлены на рис. 4–6.

В тесте были исследованы такие характеристики, как количество прыжков, латентный период двигательной активности, а также время до подныривания. Тест показал, что многократное введение КАПАХ приводило к уменьшению количества прыжков в группе самцов в 4,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными крысами, т. е. к снижению общего

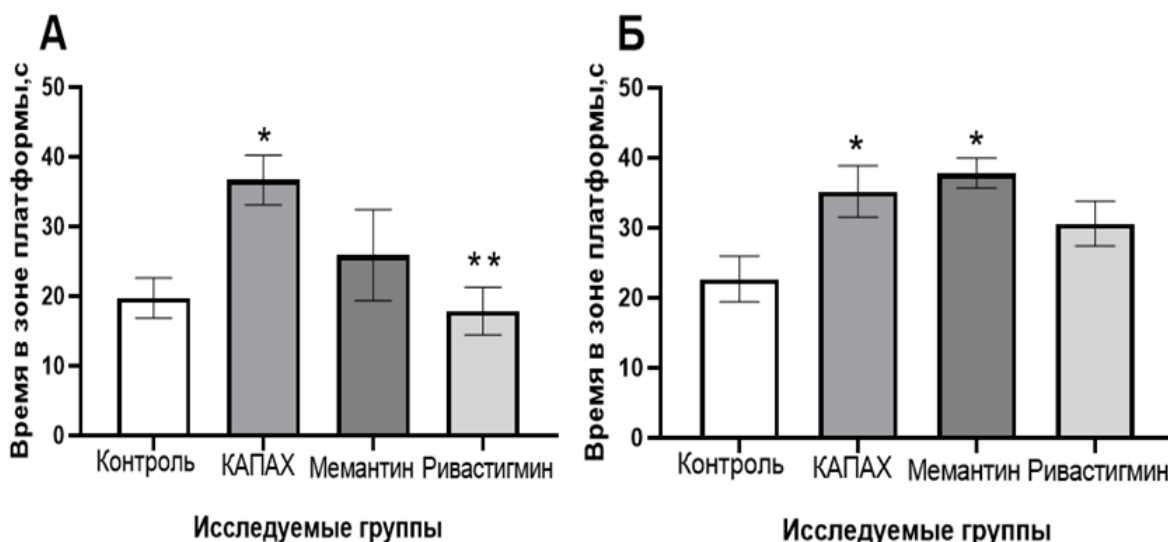


Рис. 3. Влияние КАПАХ, мемантина и ривастигмина на время нахождения в зоне платформы самцов (А) и самок (Б) крыс в тесте «Водный лабиринт Морриса»

Fig. 3. Influence of CAPAH, memantine and rivastigmine on the time spent in the platform zone of male (A) and female (B) rats in the «Morris Water Maze» test

Примечания: по оси абсцисс — время в зоне платформы, с; по оси ординат — группы животных); * ($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы контроля; ** ($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы КАПАХ.

Notes: on the abscissa axis — time in the platform area, s; on the ordinate axis — groups of animals); * ($p < 0,05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the control group; ** ($p < 0,05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the CAPAH group.

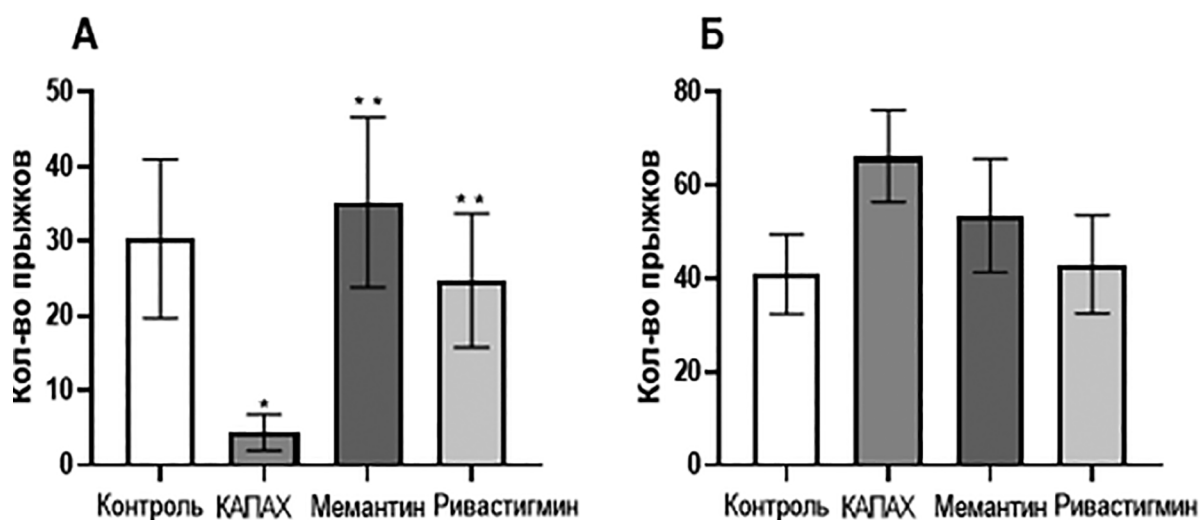


Рис. 4. Влияние КАПАХ, мемантина и ривастигмина на количество прыжков самцов (А) и самок (Б) крыс в тесте «Экстраполяционное избавление»

Fig. 4. Influence of CAPAH, memantine and rivastigmine on the number of jumps of male (A) and female (B) rats in the «Extrapolation escape» test

Примечания: по оси абсцисс — количество прыжков, с; по оси ординат — группы животных; *($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы контроля; **($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы КАПАХ.

Notes: on the abscissa axis — the number of jumps, c; on the ordinate axis — groups of animals; *($p < 0.05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the control group; **($p < 0.05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the CAPAH group.

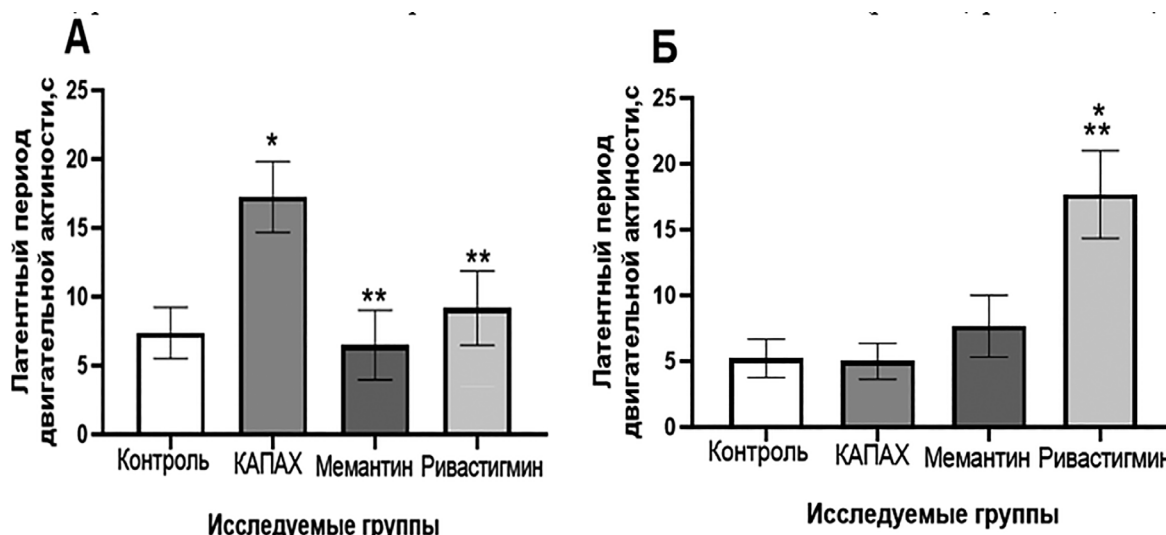


Рис. 5. Влияние КАПАХ, мемантина и ривастигмина на латентный период двигательной активности самцов (А) и самок (Б) крыс в тесте «Экстраполяционное избавление»

Fig. 5. Influence of CAPAH, memantine and rivastigmine on latent period of physical activity of male (A) and female (B) rats in the «Extrapolation escape» test

Примечания: по оси абсцисс — латентный период двигательной активности, с; по оси ординат — группы животных; *($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы контроля; **($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы КАПАХ.

Notes: on the abscissa axis — the latent period of motor activity, c; on the ordinate axis — groups of animals; *($p < 0.05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the control group; **($p < 0.05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the CAPAH group.

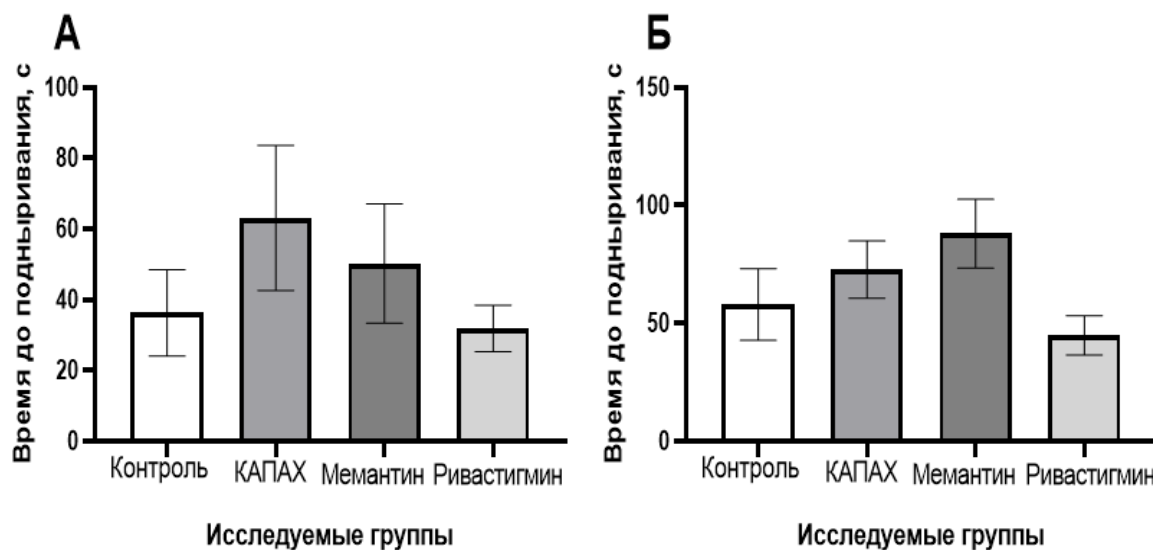


Рис. 6. Влияние КАПАХ, мемантина и ривастигмина на время до подныривания самцов (А) и самок (Б) крыс в тесте «Экстраполяционное избавление»

Fig. 6. Influence of CAPAH, memantine and rivastigmine time to dive of male (A) and female (B) rats in the «Extrapolation escape» test

Примечания: по оси абсцисс — латентный период двигательной активности, с; по оси ординат — группы животных; * ($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы контроля; ** ($p < 0,05$) — статистически значимые различия по отношению к показателям группы КАПАХ.

Notes: on the abscissa axis — the latent period of motor activity, s; on the ordinate axis — groups of animals; * ($p < 0.05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the control group; ** ($p < 0.05$) — statistically significant differences in relation to the indicators of the KAPAH group.

уровня тревожности в условиях повышенной стрессогенности. При введении мемантина и ривастигмина не выявлено статистически значимых отличий по сравнению с контрольными самцами, однако сравнение данного показателя с крысами, получавшими КАПАХ, выявило увеличение количества прыжков в группах — в 5,0 ($p < 0,05$) для мемантина и в 3,5 раза ($p < 0,05$) для ривастигмина (рис. 4А).

В группе самок статистически значимых отличий не обнаружено (рис. 4Б).

При исследовании латентного периода двигательной активности было установлено увеличение данного показателя в группе самцов, получавших КАПАХ в 2,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с контрольными самцами, что может говорить о снижении аффективного статуса животных. При введении мемантина и ривастигмина статистически значимых отличий от показателей контрольных самцов не обнаружено, но показатели данных групп были ниже, по сравнению с таковыми при введении КАПАХ — в 2,6 ($p < 0,05$) и 2,2 ($p < 0,05$) раза, соответственно (рис. 5А).

В случае самок статистически значимые отличия были обнаружены только в группе, получавшей ривастигмин — наблюдалось увеличение латентного периода двигательной активности, превосходящее как показатели контрольных животных в 3,4 ($p < 0,05$) раза, так и показатели крыс после введения КАПАХ в 3,5 ($p < 0,05$) раза (рис. 5Б).

При регистрации периода времени до подныривания в тесте «Экстраполяционное избавление» не выявлено статистически значимых различий ни в одной из исследуемых групп, что может свидетельствовать об отсутствии влияния данных соединений на этот показатель в данной модели (рис. 6А, Б).

Таким образом, анализ поведенческих изменений у крыс при многократном введении исследуемых соединений показал отличительные особенности в поведении у крыс, которым вводили КАПАХ: препарат улучшал пространственную память на модели «Водный лабиринт Морриса», а также снижал выраженность тревожного поведения в стрессогенных условиях на модели «Экстраполяционное избавление».

Обсуждение / Discussion

Нужно понимать, что патогенез БА представляет собой сложную и многокомпонентную проблему. Кроме того, несмотря на прогрессирующую распространённость этого нейродегенеративного заболевания, лекарственная терапия БА остаётся открытым вопросом: на данный момент не существует достаточно эффективных, безопасных и экономически целесообразных подходов к её лечению, что обусловлено несовершенством способов диагностики начальных стадий нейродегенерации и несвоевременным обращением пациента за помощью, гетерогенностью

возникающих патогенетических механизмов, а также необратимостью возникающих дегенеративных изменений [1, 10, 14]. Поэтому эффекты ЛС, применяемых сегодня в терапии данной нозологии, направлены на замедление прогрессирования нейродегенерации, компенсаторное восполнение дисбаланса нейротрансмиттеров в важнейших медиаторных системах (холинергической, ГАМКергической, серотонинергической, глутаматергической), а также нивелирование возникающей симптоматики [2, 14, 15, 18].

Известно, что холинергическая система играет большую роль в развитии и поддержании когнитивных функций и в случае БА поражается одной из первых [15–18]. Поэтому одна из важнейших линий терапии БА основана на использовании центральных ингибиторов холинэстеразы — донепезила, ривастигмина, галантамина. К сожалению, прогрессирующая дегенерация холинергических структур, характерная для БА, приводит к снижению профиля эффективности данной группы лекарственных средств. Поэтому для достижения наибольшей эффективности терапия БА дополняется и другими ЛС. Одним из самых перспективных препаратов считается мемантин, что связано с особенностью его механизма действия: являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторного комплекса, он способен нормализовать функциональную активность глутаматергической системы, предупреждая появление эксайтотоксичности или облегчая трансмиссию [16–18]. Известно, что введение мемантина и антихолинэстеразных средств животным способствует снижению выраженности когнитивных нарушений и нормализации поведения [16, 17].

Принимая во внимание важность вышеуказанных систем в патогенезе БА, особый интерес вызывает группа фосфорилацетогидразидов, а именно препарат КАПАХ. Ранее было показано, что взаимодействие КАПАХ с глициновыми стрихниннечувствительными участками NMDA-рецепторов повышает связывание с данным комплексом специфического лиганда, предупреждает эксайтотоксичность глутаматного медиатора и, таким образом, оказывает нейропротекторное действие [24–27].

Кроме того, благодаря наличию в фенильном радикале диметиламиногруппы КАПАХ способен взаимодействовать с нейрокининовыми NK1 рецепторами аналогично нейропептиду субстанции P, улучшать холинергическую передачу и, следовательно, процессы памяти и когнитивные функции. Данное положение подтверждено исследованиями, в которых сравнивались эффекты КАПАХ и субстанции P на фоне угнетения синаптической передачи в холинергических структурах из-за влияния блокатора NK1-рецепторов Win-51 [25–27].

На основании нейропротекторных и мнемотропных эффектов КАПАХ, обусловленных глутаматергическими и холинергическими влияниями, была проведена оценка его влияния на процессы памяти

и когнитивные функции здоровых крыс в сравнении с лекарственными препаратами, применяемыми в настоящее время в клинической практике при их многократном п/к введении.

Как известно, модель «Водный лабиринт Морриса» позволяет анализировать широкий спектр различных показателей: процессы обучаемости и памяти (пространственной, кратковременной и долгосрочной), а также аспект когнитивных функций, а его эффективность подтверждается многочисленными исследованиями в контексте оценки гиппокамп-зависимой пространственной навигации и «референс-памяти» [29, 30]. Наше исследование показало, что многократное введение КАПАХ способствует улучшению процессов памяти крыс обоего пола. ЛС сравнения несколько уступали КАПАХ по своей эффективности: при введении ривастигмина самкам и самцам, а также мемантина самцам не выявлено статистически значимых отличий от показателей контрольной группы (см. рис. 3А, Б.). Это может объясняться отсутствием влияния мемантина и ривастигмина на нормальную активность когнитивных функций.

Одним из важнейших факторов, определяющих общее состояние когнитивных функций, считается реакция на стресс. Поэтому для изучения данного аспекта использовали модель «Экстраполяционное избавление», где источником стресса выступал контакт с водой в ограниченном пространстве [29, 32]. Установлено, что КАПАХ снижает тревожное поведение самцов, не влияя на тревожность самок, что может быть связано с более выраженным эмоциональным ответом в случае самок (см. рис. 4А, Б.).

Кроме того, на данной модели было проведено изучение состояния когнитивных функций, т. е. латентного периода двигательной активности. Установлено, что данный показатель был повышен в группах самцов после введения КАПАХ, по сравнению с контрольными самцами, однако в группе самок статистически значимых отличий от контрольной группы не выявлено (см. рис 5А, Б.). Этот аспект может быть связан со склонностью самцов задумываться перед принятием «решения», что указывает на их устойчивость к стрессогенному воздействию [32].

Таким образом, было показано, что благодаря мультитаргетному механизму действия, КАПАХ может оказывать влияние на нормальную активность когнитивных функций, процессы памяти и поведение самцов и самок крыс, что отличает его эффекты от препаратов сравнения.

Выводы / Conclusions

Было показано, что многократное подкожное введение КАПАХ в дозе 10 мг/кг в течение 30 дней способствует улучшению когнитивных функций и процессов памяти здоровых самцов и самок крыс на модели «Водный лабиринт Морриса», увеличивая

время плавания в зоне расположения платформы, а также снижает выраженность тревожного поведения крыс-самцов в тесте «Экстраполяционное избавление», уменьшая количество прыжков, превосходя при этом эффекты препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике в терапии

БА — мемантина (10 мг/кг) и ривастигмина (2 мг/кг).

Очевидно, что КАПАХ, как и препараты сравнения, способен оказывать неоднозначное действие на когнитивные функции и поведенческие реакции самок и самцов крыс, что требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Никитин Д. О. — проведение экспериментов, обработка полученных результатов, написание текста; *Семина И. И.* — концепция и дизайн исследования, общий анализ полученных данных, консультация при написании текста статьи; *Валеева Е. В.* — анализ относительного уровня экспрессии генов, написание текста статьи; *Никитина А. В.* — участие в проведении экспериментов и обработке полученных результатов; *Хафизова А. З.* — написание текста статьи; *Овчинникова А. Г.* — анализ и обработка полученных результатов, консультация при написании текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Nikitin DO — conducting experiments, processing the results obtained, writing the text; *Semina II* — concept and design of the study, general analysis of the data obtained, consultation when writing the text of the article; *Valeeva EV* — analysis of the relative level of gene expression, writing the text of the article; *Nikitina AV* — participation in conducting experiments and processing the results obtained; *Khafizova AZ* — writing the text of the article; *Ovchinnikova AG* — analysis and processing of the results obtained, consultation when writing the text of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Никитин Дмитрий Олегович

Автор, ответственный за переписку
ассистент кафедры фармакологии Казанского ГМУ, Казань, Российская Федерация
e-mail: richard4777@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5773-867X>

Dmitry O. Nikitin

Corresponding author
Assistant of the Department of Pharmacology of the Kazan SMU, Kazan, Russian Federation
e-mail: richard4777@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5773-867X>

Семина Ирина Ивановна

д. м. н., профессор кафедры фармакологии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией Казанского ГМУ, Казань, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>

Irina I. Semina

Dr. Sci (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Head of the Central Research Laboratory, Kazan SMU, Kazan, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>

Валеева Елена Валерьевна

к. б. н., м. н. с. лаборатории молекулярной генетики Центральной научно-исследовательской лабораторией Казанского ГМУ, Казань, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Elena V. Valeeva

PhD, Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher of Laboratory of Molecular Genetics, Central Scientific Research Laboratory, Kazan SMU, Kazan, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Никитина Анастасия Вадимовна
ассистент кафедры фармакологии Казанского
ГМУ, Казань, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6219-6246>

Anastasiya V. Nikitina
Assistant of the Department of Pharmacology of the
Kazan SMU, Kazan, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6219-6246>

Хафизова Айгуль Зульфаровна
аспирант кафедры фармакологии Казанского
ГМУ, Казань, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-7341>

Aigul Z. Khafizova
PhD student, Department of Pharmacology, Kazan,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-7341>

Овчинникова Амина Гаязовна
к. м. н., доцент кафедры фармакологии
Казанского ГМУ, Казань, Российская
Федерация

Amina G. Ovchinnikova
PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the
Department of Pharmacology, Kazan, Russian Fed-
eration

Список литературы / References

1. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Болезнь Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(1):77-81. [Kicherova OA, Reikherst LI. Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(1):77-81. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181181177-81.
2. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуск. 2017;117(6-2):87-95. [Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):87-95. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20171176287-95.
3. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера : новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский совет*. 2017;10:18-24. [Koberskaya NN. Alzheimer's disease: new diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease. *Meditsinskiy sovet*. 2017;10:18-24. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-18-24.
4. Сахаров А.В., Мындускин И.В., Терешков П.П. Изменение некоторых показателей нейрорепарации у пациентов с первым эпизодом шизофрении при терапии антипсихотиками. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;4(109):15-20. [Sakharov AV, Mynduskin IV, Tereshkov PP. Indicators of neuro-repair in patients with the first episode of schizophrenia during antipsychotic therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-15-20.
5. Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н., Вербицкая М.С. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера : дифференциальная диагностика и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):116-123. [Tyuvina NA, Prokhorova SV, Maksimova TN, Verbitskaya MS. Cognitive impairments in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):116-123. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123.
6. Пономарева Е.В. Депрессивные расстройства при болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2008;4(6):85-91. [Ponomareva EV. Depressive disorders in Alzheimer's disease. *Psikhiatriya*. 2008;4(6):85-91. (In Russ.)].
7. Пономарева Е.В. Депрессия при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(2):4-11. [Ponomaryova EV. Depression in Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(2):4-11. (In Russ.)].
8. Левин О.С., Ляшенко Е.А. Тревога и коморбидные состояния. *Первые болезни*. 2016;(1):28-34. [Levin OS, Lyashenko EA. Anxiety and comorbid conditions. *Nervous diseases*. 2016;(1):28-34. (In Russ.)].
9. Григоренко А.П., Робаев Е.И. Молекулярные основы болезни Альцгеймера. *Молекулярная биология*. 2007;41(2):331-345. [Grigorenko AP, Rogayev EI. Molecular basics of alzheimer's disease. *Molekulyarnaya biologiya*. 2007;41(2):331-345. (In Russ.)].
10. Науменко А.А., Преображенская И.С. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2015;(5):46-54. [Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Patogenez, diagnostika i terapiya bolezni Al'cgejmera. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(5):46-54. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-46-54.
11. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(2):22-28. [Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU. A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2018;(2):22-28. (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-22-28.
12. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6(3):53-60. [Polunina AG, Bryun EA. Episodic memory: neurological and neuromediator mechanisms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012;6(3):53-60. (In Russ.)].
13. Шмакова, А.А., Андросова Л.В. Моделирование болезни Альцгеймера на животных. *Психиатрия*. 2018;1(77):97-108. [Shmakova AA, Androsova LV. Modeling Alzheimer's disease in animals. *Psikhiatriya*. 2018;1(77):97-108. (In Russ.)]. doi: 2618-6667-2018-77-97-108.
14. Маньковский Н.Б., Кузнецова С.М. Возрастные изменения нейротрансмиссивных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии. *The Journal of Neuroscience*. 2013;1(2):5-13. [Mankovsky NB, Kuznetsova SM. Age-related changes in brain neurotransmitter systems as a risk factor for cerebrovascular pathology. *The Journal of Neuroscience*. 2013;1(2):5-13. (In Russ.)].
15. Васенина Е.Е., Левин О.С. Особенности применения трансдермальной формы ривастигмина при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(3):96-99. [Vasenina EE, Levin OS. The specific features of using a rivastigmine transdermal formulation in Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(3):96-99. (In Russ.)].
16. Лемина Е.Ю., Чурюканов В.В. Антихолинэстеразные средства: современная оценка. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(5):40-44. [Lemina EY, Churyukanov VV. Anticholinesterase agents: current evaluation. *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(5):40-44. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-5-40-44.
17. Тювина Н.А., Балабанова В.В. Лечение болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):80-85. [Tyuvina NA, Balabanova VV. Treatment for Alzheimer's diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):80-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-80-85.
18. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(9):76-82. [Damulin IV. Rivastigmine in the treatment of dementia: from the symptomatic effect to neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9):76-82. (In Russ.)].

19. Кольхалов И.В. Лечение поведенческих и психотических симптомов болезни Альцгеймера: вклад мемантина. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013;3(4):17-20. [Kolykhalov IV. Treatment of behavioral and psychotic symptoms of Alzheimer's disease: the contribution of memantine. *Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2013;3(4):17-20. (In Russ.)].
20. Folch J, Busquets O, Etcheto M, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-1240. doi: 10.3233/JAD-170672.
21. Гаврилова С.И. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2016;116(6-2):10-18. [Gavrilova SI. Memantine in treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(6-2):10-18. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20161166210-18.
22. Науменко А.А., Преображенская И.С. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2015;(5):46-54. [Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(5):46-54. (In Russ.)].
23. Henry BL, Minassian A, Young JW, et al. Cross-species assessments of motor and exploratory behavior related to bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Jul;34(8):1296-306. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.04.002.
24. Семина И.И., Шиловская Е.В., Тарасова Р.И. и др. Механизмы психотропного действия гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот. *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;36(4):3-6. [Semina II, Shilovskaya EV, Tarasova RI, et al. Mekhanizmu psihotropnogo dejstviya gidrazidov fosforilirovannyh karbonovyh kislot. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2002;36(4):3-6. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2002-36-4-3-6.
25. Никитина А.В., Семина И.И., Байчурина А.З. и др. Новые производные фосфорсодержащих соединений с аминокислотными и триазолтионными фрагментами — потенциальные лекарственные средства, улучшающие память и когнитивные функции. *Казанский медицинский журнал*. 2023;104(1):72-80. [Nikitina AV, Semina II, Baychurina AZ, et al. New derivatives of phosphorus-containing compounds with amino acid and triazolethione fragments are potential drugs that improve memory and cognitive functions. *Kazan medical journal*. 2023;104(1):72-80. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ108603.
26. Семина И.И., Байчурина А.З., Шиловская Е.В. и др. Исследование метаболических нарушений у крыс при воздействии гипобарической гипоксии и разработка подходов коррекции путём одновременного воздействия на разные звенья патогенеза. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(5):654-662. [Semina II, Baychurina AZ, Shilovskaya EV, et al. Study of metabolic disorders in rats under exposure to hypobaric hypoxia and development of-correction approaches by simultaneous action on different elements of pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2021;102(5):654-662. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ2021-654.
27. Семина И.И., Байчурина А.З. Разработка новых потенциальных лекарственных средств с психотропной активностью среди фосфориллацетогидразидов и других производных фосфорилированных карбоновых кислот-приоритетное направление Казанской школы психофармакологов. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(1):148-155. [Semina II, Baychurina AZ. Development of new potential drugs with psychotropic activity among phosphorylaceto-hydrazides and other phosphorylated carboxylic acids derivatives — priority area of Kazan school of psychopharmacologists. *Kazan medical journal*. 2016;97(1):148-155. (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2016-148.
28. Колобов В.В., Сторожева З.И. Современные фармакологические модели болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(3):38-44. [Kolobov VV, Storozheva ZI. Modern pharmacological models of Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;8(3):38-44. (In Russ.)]. doi: 10.17816/psaic173.
29. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. / под ред. А.Н. Миронова — М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN, Bunyatyan ND, Vasiliev AN, et al. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1 / Ed by AN Mironova. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)].
30. Svensson M, Hallin T, Broms J, et al. Spatial memory impairment in Morris water maze after electroconvulsive seizures. *Acta Neuropsychiatr*. 2017 Feb;29(1):17-26. doi: 10.1017/neu.2016.22.
31. Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Демин В.А. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(1):3-17. [Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Demin VA. Methodological Characteristics of the Use of the Morris Water Maze for Assessment of Cognitive Functions in Animals. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;47(4):484-493. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s11055-017-0425-z.
32. Якимова Н.Л., Соседова Л.М. Дофамин-зависимое нарушение поведения белых крыс с интоксикацией сулемой в тесте экстраполяционного извлечения. *БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН*. 2013;1(89):130-133. [Yakimova NL, Sosedova LM. Dopamine-dependent disorder of conduct of albino rats with sublimate intoxication in the test of extrapolation deliverance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;1(89):130-133. (In Russ.)].
33. Sabatos-DeVito M, Murias M, Dawson G, et al. Methodological considerations in the use of Noldus EthoVision XT video tracking of children with autism in multi-site studies. *Biol Psychol*. 2019 Sep;146:107712. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.05.012.