

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1642>
УДК 615.21



Оригинальная статья / Research article

Изучение эффектов агониста α_2 -адренорецепторов мафедина на поведение белых беспородных мышей при однократном введении

Н. С. Курмазов^{1, 2}, С. А. Червонецкий¹, В. А. Приходько^{1, 2},
Ю. И. Сысоев^{1, 3, 4, 5}✉, С. В. Оковитый^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН). 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук (ИФ РАН). 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

⁴ Институт трансляционной биомедицины Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВО СПбГУ). 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, пом. 1050

⁵ Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус». 354340, Россия, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», пгт. Сириус, Олимпийский пр-т., д. 1

✉ Контактное лицо: Сысоев Юрий Игоревич. E-mail: susoyev92@mail.ru

ORCID: Н. С. Курмазов – <http://orcid.org/0000-0001-7212>; С. А. Червонецкий – <http://orcid.org/0009-0001-4730-8649>;
В. А. Приходько – <http://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; Ю. И. Сысоев – <http://orcid.org/0000-0003-4199-5318>;
С. В. Оковитый – <http://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Статья поступила: 09.10.2023

Статья принята в печать: 17.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Агонисты α_2 -адренорецепторов могут быть использованы не только как антигипертензивные и седативные средства, но также представляют большой интерес для лечения неврологических нарушений. В ранее проведенных исследованиях для представителя данной группы 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-ола (мафедина) была показана высокая эффективность в качестве нейротропного средства. Однако его влияние на поведение животных в поведенческих тестах еще не было оценено.

Цель. Целью настоящей работы стала оценка влияния натриевой соли мафедина в трех дозах (1, 10 и 50 мг/кг) на поведение белых беспородных мышей в 3 тестах: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Черно-белая камера».

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на 60 белых беспородных мышах-самцах массой 20–22 г, рандомизированных на 4 группы ($n = 15$): 1) контроль (0,9%-й раствор натрия хлорида); 2) мафедин (1 мг/кг); 3) мафедин (10 мг/кг); 4) мафедин (50 мг/кг). Все препараты вводили однократно внутривенно за 20 мин до тестирования. Поведение животных оценивали в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Черно-белая камера» по общепринятым методикам с перераспределением по группам после каждого теста и интервалом между тестами не менее 2 суток. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программного обеспечения Prism 8.0.2.

Результаты и обсуждение. Мафедин в дозах 1 и 10 мг/кг не оказывал влияния на поведение испытуемых животных ни в одном из тестов. Доза 50 мг/кг оказывала на испытуемых животных анксиолитическое действие, о чем свидетельствовали снижение индекса тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и увеличение количества выглядываний из черной камеры в тесте «Черно-белая камера» по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Натриевая соль мафедина в диапазоне доз от 1 до 50 мг/кг не оказывает негативного влияния на поведение мышей, что свидетельствует о высоком профиле безопасности изучаемого соединения. Обнаруженное противотревожное действие высокой дозы изучаемого соединения определяет интерес к его изучению не только как нейротропного, но и противотревожного средства.

Ключевые слова: α_2 -адреномиметики, мафедин, мыши, поведенческие тесты, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, черно-белая камера

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый – идея и планирование эксперимента. Н. С. Курмазов, С. А. Червонецкий – проведение экспериментов и обработка данных. Ю. И. Сысоев – подготовка иллюстраций. Н. С. Курмазов, С. А. Червонецкий, В. А. Приходько, Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый – подготовка и редакция рукописи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России. Работа выполнена при поддержке Госпрограммы ГП-47 «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0113-2019-0006, и в рамках проектов 93022925/94030803 Санкт-Петербургского государственного университета и № 075-10-2021-093 (Проект NRB-RND-2115) при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Для цитирования: Курмазов Н. С., Червонецкий С. А., Приходько В. А., Сысоев Ю. И., Оковитый С. В. Изучение эффектов агониста α_2 -адренорецепторов мафедина на поведение белых беспородных мышей при однократном введении. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):239–246. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1642>

© Курмазов Н. С., Червонецкий С. А., Приходько В. А., Сысоев Ю. И., Оковитый С. В., 2023

© Kurmazov N. S., Chervonetskiy S. A., Prikhodko V. A., Sysoev Yu. I., Okovityi S. V., 2023

Evaluation of the α_2 -adrenergic Agonist Mafedine Effects on White Outbred Mouse Behaviour Following Acute Administration

Nikita S. Kurmazov^{1,2}, Sergey A. Chervonetskiy¹, Veronika A. Prikhodko^{1,2}, Yuriy I. Sysoev^{1,3,4,5}✉, Sergey V. Okovityi^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

² N. P. Behтерева Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, 9, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6, Makarova emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

⁴ Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, 7-9/1050, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

⁵ Sirius University of Science and Technology, 1, Olympic ave., town. Sirius, federal territory "Sirius", Krasnodar region, 354340, Russia

✉ Corresponding author: Yuriy I. Sysoev. E-mail: susoyev92@mail.ru

ORCID: Nikita S. Kurmazov – <http://orcid.org/0000-0001-7212>; Sergey A. Chervonetskiy – <http://orcid.org/0009-0001-4730-8649>;

Veronika A. Prikhodko – <http://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; Yuriy I. Sysoev – <http://orcid.org/0000-0003-4199-5318>;

Sergey V. Okovityi – <http://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Received: 09.10.2023

Revised: 17.11.2023

Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. α_2 -adrenergic agonists are not only used as antihypertensive and sedative agents, but are also of interest as potential medications for the treatment of neurological disorders. Previous research has shown a compound from this class, 6-oxo-1-phenyl-2-(phenylamino)-1,6-dihydropyrimidine-4-ol (mafedine), to exert strong neuroprotection under experimental conditions. Despite its long record of development, the effects of mafedine on animal behavioural characteristics remain unknown.

Aim. This work was aimed at evaluating the effects of mafedine sodium at three doses (1, 10, or 50 mg/kg) on white outbred mouse behavior in three tests: Open Field, Elevated Plus Maze, and Light/Dark Box.

Materials and methods. Experiments were carried out on 60 white outbred male mice weighing 20–22 g, randomized into 4 groups ($n = 15$): 1) control (0,9 % saline); 2) mafedine (1 mg/kg); 3) mafedine (10 mg/kg); 4) mafedine (50 mg/kg). All agents were administered via single intraperitoneal injections 20 min before testing. Animal behavior was assessed using the Open Field, Elevated Plus Maze, and Light/Dark Box tests following conventional protocols with group reassignment between tests and an inter-test time interval of at least 2 days. Statistical analysis was carried out using the Prism 8.0.2 software package.

Results and discussion. At 1 or 10 mg/kg, mafedine did not affect animal behaviour in either of the tests. At 50 mg/kg, it produced an anxiolytic effect, as indicated by the decrease in the anxiety index values for the Elevated Plus Maze test as well as the increase in peeking out frequency in the Light/Dark Box test, compared to respective control values.

Conclusion. Mafedine sodium salt at doses between 1 and 50 mg/kg was shown to produce no adverse effect on mouse behaviour, indicating a good safety profile of the compound. The discovered anxiolytic effect of mafedine at the highest dose validates its further research not only as a neuroprotector, but also as an anti-anxiety agent.

Keywords: α_2 -adrenergic agonists, mafedine, mice, behavioural testing, Open Field, Elevated Plus Maze, Light/Dark Box

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Yuriy I. Sysoev, Sergey V. Okovityi – experimental design and planning. Nikita S. Kurmazov, Sergey A. Chervonetskiy – experiment conduction and data analysis. Yuriy I. Sysoev – visualization, Nikita S. Kurmazov, Sergey A. Chervonetskiy, Veronika A. Prikhodko, Yuriy I. Sysoev, Sergey V. Okovityi – preparation and editing of manuscripts.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" as part of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia. The work was carried out with the support of the State Program SP-47 "Scientific and technological development of the Russian Federation" (2019-2030), project 0113-2019-0006 and the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (Agreement 075-10-2021-093, Project [NRB-RND-2115]) and as part of the projects 93022925/94030803 of the Saint Petersburg State University.

For citation: Kurmazov N. S., Chervonetskiy S. A., Prikhodko V. A., Sysoev Yu. I., Okovityi S. V. Evaluation of the α_2 -adrenergic agonist mafedine effects on white outbred mouse behaviour following acute administration. *Drug development & registration*. 2023;12(4):239–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1642>

ВВЕДЕНИЕ

Мафедин (6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропириимидин-4-ол) – производное пириимидина, синтезированное в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете [1]. В серии экспериментов на различных видах животных мафедин (в виде основания) продемонстрировал гипотензивный эффект, обусловленный активацией центральных

α_2 -адренорецепторов. В отличие от своего фармакологического аналога клонидина, мафедин обладал более длительным, равномерным и продолжительным действием, не вызывал синдрома отмены, а также в значительно меньшей степени угнетал центральную нервную систему [1]. На основании указанных особенностей рецепторного действия было сделано предположение о наличии у мафедина потенциальной нейротропной активности. Позднее меха-

низм действия препарата был уточнен в исследовании на рыбах *Danio rerio*. В качестве его основной молекулярной мишени были определены центральные адренорецепторы α_{2c} -подтипа, воздействием на которые объяснялось его мягкое психостимулирующее действие [2].

На модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс натриевая соль мафедина (2,5 мг/кг) при курсовом введении в течение 1 недели после травмы уменьшала объем повреждения головного мозга и выраженность местного воспаления, а также улучшала восстановление функции конечностей и общей двигательной активности животных [3]. Введение мафедина способствовало нормализации межполушарных связей отделов коры, отдаленных от области повреждения, а также внутримушарных связей здорового полушария к 7-му дню после травмы. Помимо этого, препарат оказывал положительное влияние на динамику рефлекторных ответов коры головного мозга при фото- и соматосенсорной стимуляции в острый период ЧМТ [4]. Наряду с этим одним из компонентов механизма действия мафедина может быть репрессия генов α_{2b} -адренорецепторов, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 в травмированном полушарии при компенсаторном увеличении их экспрессии в здоровом [5].

Несмотря на долгую историю изучения фармакологической активности мафедина, его потенциальное влияние на поведение теплокровных животных не было оценено экспериментально. При этом изучение поведенческой активности целесообразно не только с точки зрения выявления нежелательных эффектов и составления профиля безопасности препарата, но и для обнаружения возможных плеiotропных свойств, наличие которых в целом характерно для α_2 -адреномиметиков [7–9].

В связи с вышесказанным **целью данной работы** стало изучение влияния мафедина при однократном введении в трех дозах (1, 10 и 50 мг/кг) на поведение белых беспородных мышей в тестах «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Черно-белая камера» (ЧБК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС от 22 сентября 2010 г., принципами Базельской декларации и требованиями Совета Евразийского экономического союза от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Протокол эксперимента был утвержден биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Были предприняты все меры для уменьшения числа используемых животных и минимизации их страданий. Эксперименты были выполнены на 60 белых беспородных мышах-самцах массой 20–22 г, полученных из

ФГУП НИЦ «Курчатовский институт» – питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Мыши получали неограниченный доступ к корму (сухой полнорационный гранулированный экструдированный комбикорм рецепта ПК-120, ООО «Лабораторкорм», Россия) и воде. Перед началом первого теста животные были разделены на 4 группы по 15 особей: 1) контроль – 0,2 мл растворителя (физиологический раствор); 2) мафедин (1 мг/кг); 3) мафедин (10 мг/кг) и 4) мафедин (50 мг/кг). Все препараты вводились однократно внутривентрально за 20 мин до тестирования. В дни последующих экспериментов животные перераспределялись по группам во избежание накопительного эффекта мафедина. Оценку влияния изучаемого соединения на поведение животных проводили на основании тестов «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Черно-белая камера» (ЧБК) (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). В тесте ОП оценивали пройденную дистанцию, число пересеченных сегментов, среднюю скорость, время в центре, общее время замираний, число замираний, стоек, грумингов и заглядываний в норки [10]. В тесте ПКЛ оценивали время, проводимое животными в центре, в открытых (ОР) и закрытых рукавах (ЗР) лабиринта, число посещений ОР и ЗР, число грумингов, стоек, свисаний с ОР и выглядываний из ЗР [11]. Дополнительно рассчитывали индекс тревожности (ИТ) по формуле:

$$\text{ИТ} = 1 - \frac{[(\text{время в ОР} / \text{общее время тестирования}) + (\text{число посещений ОР} / \text{общее число посещений})] / 2}{2} \quad [12].$$

В тесте ЧБК оценивали латентное время посещения черной (ЧК) и белой (БК) камеры, время, проведенное в ЧК/БК, число переходов, стоек, грумингов и выглядываний из ЧК [13]. Для ОП анализ видеозаписей проводили с использованием системы видеорегистрации VideoMot2 3.0.1 (TSE Systems, Германия), для ПКЛ и ЧБК – в полуавтоматическом режиме с использованием программы RealTimer 1.30 (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Тестирование животных начинали в 12:00, длительность тестирования одного животного составляла 3 мин. Перерыв между разными тестами составлял не менее 2 суток. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программного обеспечения Prism 8.0.2 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с тестом *post hoc* по Тьюки; при распределении, отличном от нормального, – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с тестом *post hoc* по Данну. Числовые данные, приведенные на рисунках, представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех используемых дозах мафедин не оказывал значимого влияния на поведение животных ни в одном из проводимых тестов (рисунки 1–3). При введении изучаемого соединения в дозе 50 мг/кг у животных в тесте ПКЛ было отмечено снижение ИТ по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$; тест *post hoc* по Тьюки) (рисунок 2). В тесте ЧБК эта же доза вызывала повышение числа выглядываний из ЧК по сравнению с контролем ($p < 0,05$; однофакторный ANOVA, тест *post hoc* по Тьюки) (рисунок 3).

Несмотря на значительное количество работ, посвященных антигипертензивной и нейропротекторной активности мафедина, изучение его потенциального влияния на поведение животных при однократ-

ном введении ранее не проводилось. Первая попытка оценки поведенческих эффектов мафедина была предпринята в 2019 г. в рамках скринингового исследования на *Danio rerio*, в котором препарат продемонстрировал мягкую психостимулирующую и анксиогенную активность [2]. Следует отметить, что *D. rerio*, будучи эволюционно более древним видом, во многих случаях оказываются неоптимальным модельным объектом для изучения биологической активности нейро- и психотропных веществ, в том числе воздействующих на α_2 -адренергические рецепторы [14–16]. Сравнительно низкая степень филогенетического родства между костистыми рыбами и млекопитающими может объяснять нередко наблюдаемые расхождения результатов различных фарма-

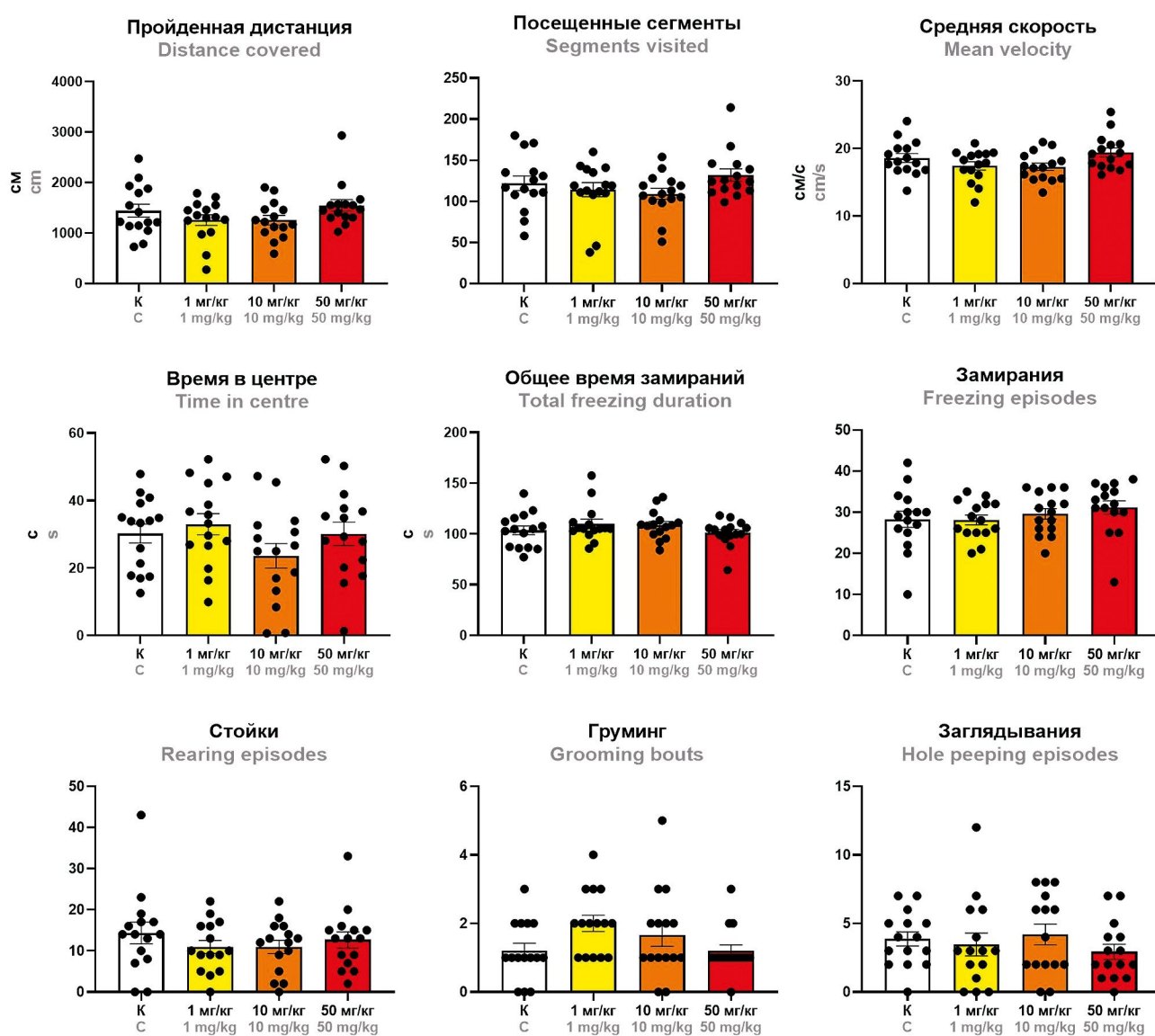


Рисунок 1. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Открытое поле».

К – контроль (физиологический раствор)

Figure 1. Mouse behaviour as assessed in the Open Field test.

C – control (normal saline)

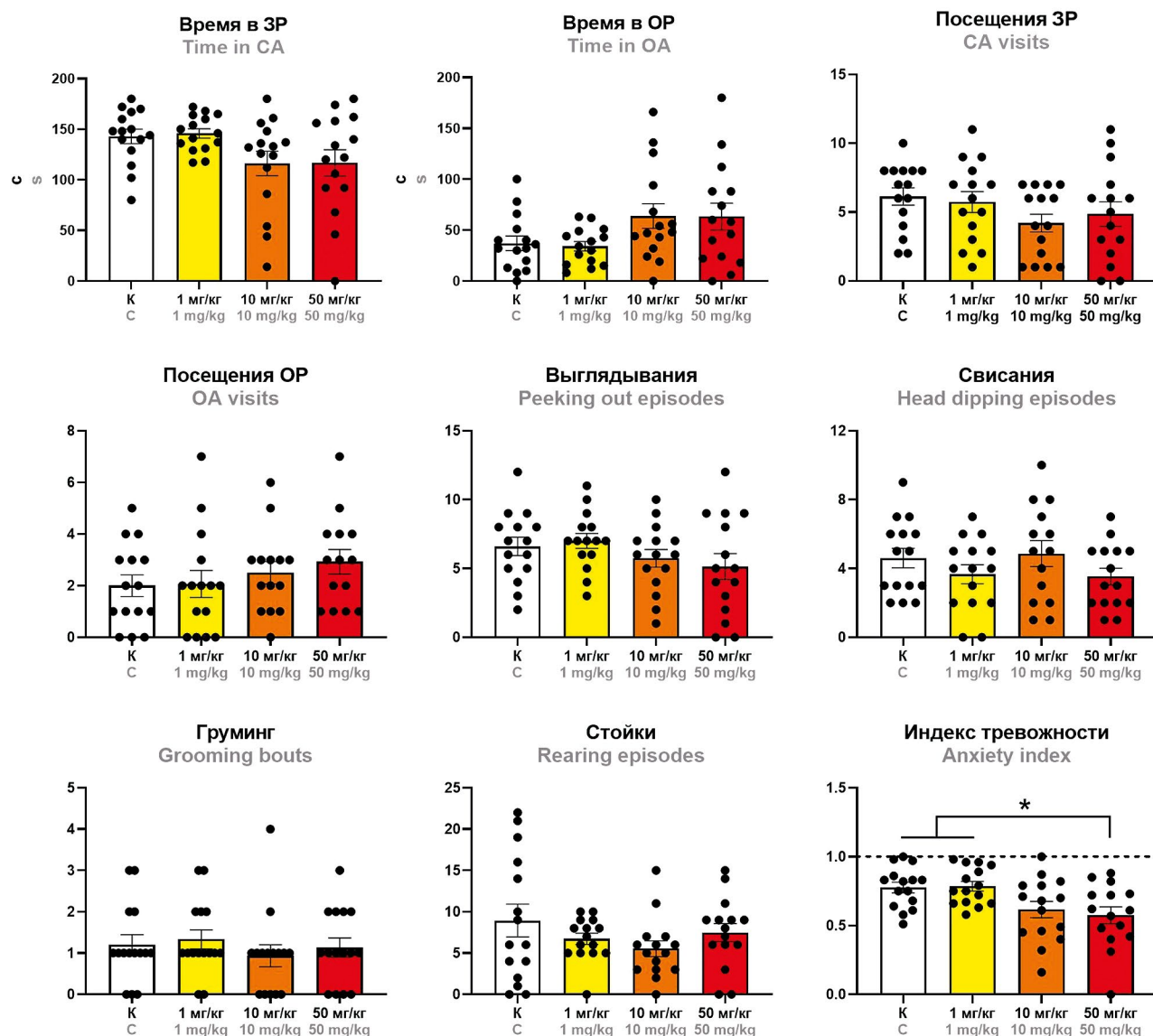


Рисунок 2. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

ЗР – закрытые рукава; ОР – открытые рукава; К – контроль (физиологический раствор). * $p < 0,05$

Figure 2. Mouse behaviour as assessed in the Elevated Plus Maze test.

CA – closed arms; OA – open arms; C – control (normal saline). * $p < 0,05$

кологических экспериментов, а также их несоответствие данным клинических исследований.

В проведенной работе показано, что при однократном введении в низких (1, 10 мг/кг) дозах мафедина не оказывал существенного влияния на поведение мышей в тестах ОП, ПКЛ и ЧБК, а в высокой дозе (50 мг/кг) обладал неярко выраженным анксиолитическим эффектом в тестах ПКЛ и ЧБК. Полученные данные свидетельствуют о хорошем профиле безопасности мафедина, а также дают основание для дальнейшего изучения его возможной анксиолитической активности. Ранее наличие противотревожных свойств было показано для α_2 -агонистов дексметомидина [17], клонидина [18], гуанфацина [19], азепексола и гуанабенза [20]. Наблюдаемый анкси-

олитический эффект мафедина может указывать на его селективность в отношении определенных подтипов α_2 -адренорецепторов. Считается, что основной вклад в реализацию поведенческих эффектов препаратов данного ряда вносит их взаимодействие с рецепторами α_{2A} - и α_{2C} -подтипов [21–23].

Проявление анксиолитического эффекта мафедина только при его введении в сравнительно высокой дозе (50 мг/кг) может быть связано с недостаточно высокой степенью прохождения вещества через гематоэнцефалический барьер. Данная проблема потенциально может быть решена путем использования липосомальных, мицеллярных или иных систем направленной доставки лекарственных веществ [24, 25].

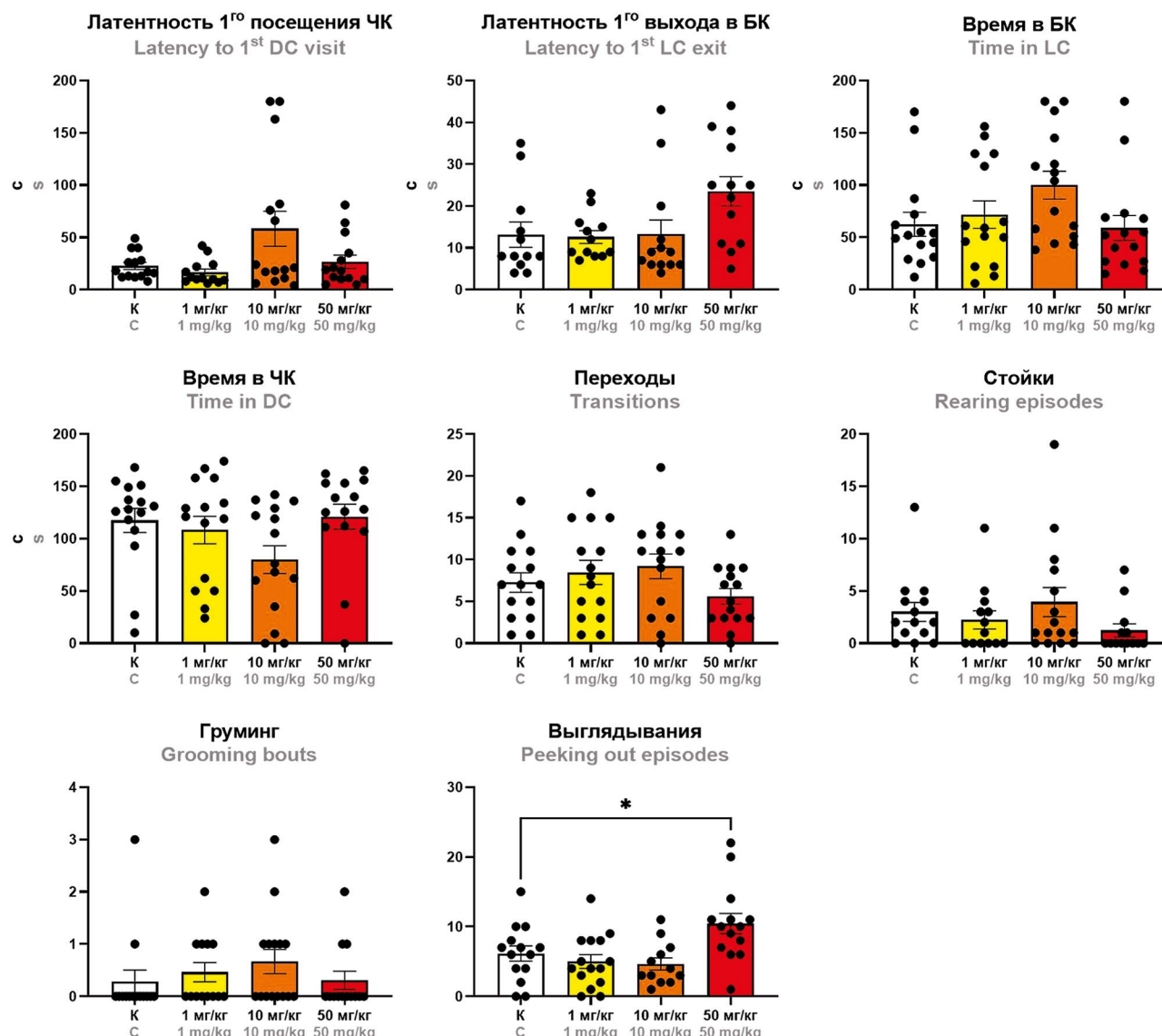


Рисунок 3. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Черно-белая камера».

ЧК – черная камера; БК – белая камера; К – контроль (физиологический раствор). * $p < 0,05$

Figure 3. Mouse behaviour as assessed in the Light/Dark Box test.

DC – dark chamber; LC – light chamber; C – control (normal saline). * $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено отсутствие негативного влияния α_2 -адреномиметика мафедина на поведение мышей при однократном введении, а также наличие у него анксиолитического эффекта в высоких дозах. Полученные результаты свидетельствуют о высокой безопасности мафедина, а также обуславливают целесообразность дальнейшей оценки его противотревожной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юсоев В. Н., Чернов Н. М., Яковлев И. П., Оковитый С. В., Сысоев Ю. И., Анисимова Н. А. 6-Оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия и способ его получение. Патент РФ на изобретение № RU 2669555 C1. 19.01.2018. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/19/79/c3/609d6a91fade81/RU2669555C1.pdf> Ссылка активна на 08.11.2023.

2. Sysoev Yu. I., Meshalkina D. A., Petrov D. V., Okovityi S. V., Musienko P. E., Kalueff A. V. Pharmacological screening of a new α_2 adrenergic receptor agonist, mafedine, in zebrafish. *Neuroscience Letters*. 2019;701:234–239. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.001.
3. Сысоев Ю. И., Дагаев С. Г., Кубарская Л. Г., Гайкова О. Н., Узурбунам Б. Ч., Модисе К., Маквана Т. Л., Оковитый С. В. Нейропротекторная активность агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина на модели черепно-мозговой травмы у крыс. *Биомедицина*. 2019;15(1):62–77. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-62-77.
4. Sysoev Yu. I., Prikhodko V. A., Chernyakov R. T., Idiyatullin R. D., Musienko P. E., Okovityi S. V. Effects of α_2 adrenergic agonist mafedine on brain electrical activity in rats after traumatic brain injury. *Brain Sciences*. 2021;11(8):981. DOI: 10.3390/brainsci11080981.

5. Сысоев Ю.И., Шустов М.В., Приходько В.А., Шиц Д.Д., Пучик М.М., Оковитый С.В. Изучение молекулярно-генетических механизмов действия агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов мafeдина на модели черепно-мозговой травмы у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023;109(4):438–456. DOI: 10.31857/S0869813923040118.
6. Morrow B.A., George T.P., Roth R.H. Noradrenergic alpha-2 agonists have anxiolytic-like actions on stress-related behavior and mesoprefrontal dopamine biochemistry. *Brain Research*. 2004;1027(1-2):173–178. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.08.057.
7. Harstad E., Shults J., Barbaresi W., Bax A., Cacia J., Deavenport-Saman A., Friedman S., LaRosa A., Loe I. M., Mittal S., Tullio S., Vanderbilt D., Blum N.J. $\alpha 2$ -Adrenergic Agonists or Stimulants for Preschool-Age Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 2021;325(20):2067–2075. DOI: 10.1001/jama.2021.6118.
8. Antipov A., Brizuela M., Blessing W. W., Ootsuka Y. Alpha2-adrenergic receptor agonists prevent emotional hyperthermia. *Brain research*. 2020;1732:146678. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146678.
9. Preskorn S. H., Zeller S., Citrome L., Finman J., Goldberg J. F., Fava M., Kakar R., De Vivo M., Yocca F. D., Risinger R. Effect of Sublingual Dexmedetomidine vs Placebo on Acute Agitation Associated With Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(8):727–736. DOI: 10.1001/jama.2022.0799.
10. Walsh R. N., Cummins R. A. The Open-Field Test: A Critical Review. *Psychol. Bull.* 1976;83:482–504.
11. Walf A. A., Frye C. A. The Use of the Elevated plus Maze as an Assay of Anxiety-Related Behavior in Rodents. *Nature Protocols*. 2007;2:322–328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44.
12. Cohen H., Matar M. A., Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Current Protocols in Neuroscience*. 2013;9:9.45. DOI: 10.1002/0471142301.ns0945s64.
13. Bourin M., Hascoët M. The Mouse Light/Dark Box Test. *European Journal of Pharmacology*. 2003;463:55–65. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01274-3.
14. Joyce W., Warwicker J., Shiels H. A., Perry S. F. Evolution and divergence of teleost adrenergic receptors: why sometimes 'the drugs don't work' in fish. *Journal of Experimental Biology*. 2023;226(19):jeb245859. DOI: 10.1242/jeb.245859.
15. Markin P. A., Brito A., Moskaleva N. E., Tagliaro F., Tarasov V. V., La Frano M. R., Savitskii M. V., Appolonova S. A. Short- and medium-term exposures of diazepam induce metabolomic alterations associated with the serotonergic, dopaminergic, adrenergic and aspartic acid neurotransmitter systems in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part D, Genomics & Proteomics*. 2021;38:100816. DOI: 10.1016/j.cbd.2021.100816.
16. O'Daniel M. P., Petrunich-Rutherford M. L. Effects of chronic prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, on anxiety-like behavior and cortisol levels in a chronic unpredictable stress model in zebrafish (*Danio rerio*). *PeerJ*. 2020;8:e8472. DOI: 10.7717/peerj.8472.
17. Venn R. M., Bradshaw C. J., Spencer R., Brealey D., Caudwell E., Naughton C., Vedio A., Singer M., Feneck R., Treacher D., Willets S. M., Grounds R. M. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999;54(12):1136–1142. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x.
18. Hoehn-Saric R., Merchant A. F., Keyser M. L., Smith V. K. Effects of clonidine on anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38(11):1278–1282. DOI: 10.1001/archpsyc.1981.01780360094011.
19. Fox H., Sinha R. The role of guanfacine as a therapeutic agent to address stress-related pathophysiology in cocaine-dependent individuals. *Advances in Pharmacology*. 2014;69:217–265. DOI: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00006-8.
20. Handley S. L., Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1984;327(1):1–5. DOI: 10.1007/BF00504983.
21. Schramm N. L., McDonald M. P., Limbird L. E. The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(13):4875–4882. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-13-04875.2001.
22. Uys M. M., Shahid M., Harvey B. H. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the $\alpha 2C$ -Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8:144. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00144.
23. Tekin N., Karamahmutoglu T. E., Aykaç A., Akakin D., Gören M. Z. The $\alpha 2C$ -adrenoceptor antagonist JP-1302 controls behavioral parameters, tyrosine hydroxylase activity and receptor expression in a rat model of ketamine-induced schizophrenia-like deficits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2022;221:173490. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173490.
24. Скоробогатова А.И., Терентьева О.А., Вайнштейн В.А., Оковитый С.В., Флисюк Е.В., Наркевич И.А. Направленный транспорт как перспективный метод доставки лекарственных веществ в центральную нервную систему (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(9):33–39. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-33-39.
25. Khare P., Edgecomb S. X., Hamadani C. M., Tanner E. E. L., Manickam D. S. Lipid nanoparticle-mediated drug delivery to the brain. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023;197:114861. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114861.

REFERENCES

1. Yuskovets V. N., Chernov N. M., Yakovlev I. P., Okovityi S. V., Sysoev Yu. I., Anisimova N. A. 6-Oxo-1-phenyl-2-(phenylamino)-1,6-dihydropyrimidine-4-olate of sodium and method for preparation thereof. Patent RUS № 2669555 C1. 19.01.2018. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/19/79/c3/609d6a91fade81/RU2669555> Accessed: 08.11.2023. (In Russ.)
2. Sysoev Yu. I., Meshalkina D. A., Petrov D. V., Okovityi S. V., Musienko P. E., Kalueff A. V. Pharmacological screening of a new alpha-2 adrenergic receptor agonist, mafedine, in zebrafish. *Neuroscience Letters*. 2019;701:234–239. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.001.
3. Sysoev Y. I., Dagaev S. G., Kubarskaja L. G., Gaikova O. N., Uzuغبunam B. C., Modise K., Makwana T. L., Okovityi S. V. Study of neuroprotective activity of mafedine, an alpha-2 adrenergic receptor agonist, by modeling a traumatic brain injury in rats. *Biomedicine*. 2019;15(1):62–77. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-62-77.
4. Sysoev Yu. I., Prikhodko V. A., Chernyakov R. T., Idratullin R. D., Musienko P. E., Okovityi S. V. Effects of alpha-2 adrenergic agonist mafedine on brain electrical activity in rats after traumatic brain injury. *Brain Sciences*. 2021;11(8):981. DOI: 10.3390/brainsci11080981.
5. Sysoev Yu. I., Shustov M. V., Prikhodko V. A., Shits D. D., Puchik M. M., Okovityi S. V. Exploring the molecular and genetic mechanisms of action of the $\alpha 2$ -adrenergic agonist mafedine in experimental traumatic brain injury in rats. *Russian Journal of Physiology*. 2023;109(4):438–456. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0869813923040118.
6. Morrow B. A., George T. P., Roth R. H. Noradrenergic alpha-2 agonists have anxiolytic-like actions on stress-related behavior and mesoprefrontal dopamine biochemistry. *Brain Research*. 2004;1027(1-2):173–178. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.08.057.
7. Harstad E., Shults J., Barbaresi W., Bax A., Cacia J., Deavenport-Saman A., Friedman S., LaRosa A., Loe I. M., Mittal S., Tullio S., Vanderbilt D., Blum N.J. $\alpha 2$ -Adrenergic Agonists or Stimulants for Preschool-Age Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 2021;325(20):2067–2075. DOI: 10.1001/jama.2021.6118.
8. Antipov A., Brizuela M., Blessing W. W., Ootsuka Y. Alpha2-adrenergic receptor agonists prevent emotional hyperthermia. *Brain research*. 2020;1732:146678. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146678.
9. Preskorn S. H., Zeller S., Citrome L., Finman J., Goldberg J. F., Fava M., Kakar R., De Vivo M., Yocca F. D., Risinger R. Effect of Sublingual Dexmedetomidine vs Placebo on Acute Agitation Associated With Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(8):727–736. DOI: 10.1001/jama.2022.0799.
10. Walsh R. N., Cummins R. A. The Open-Field Test: A Critical Review. *Psychol. Bull.* 1976;83:482–504.

11. Walf A. A., Frye C. A. The Use of the Elevated plus Maze as an Assay of Anxiety-Related Behavior in Rodents. *Nature Protocols*. 2007;2:322–328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44.
12. Cohen H., Matar M. A., Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Current Protocols in Neuroscience*. 2013;9:9.45. DOI: 10.1002/0471142301.ns0945s64.
13. Bourin M., Hascoët M. The Mouse Light/Dark Box Test. *European Journal of Pharmacology*. 2003;463:55–65. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01274-3.
14. Joyce W., Warwicker J., Shiels H. A., Perry S. F. Evolution and divergence of teleost adrenergic receptors: why sometimes 'the drugs don't work' in fish. *Journal of Experimental Biology*. 2023;226(19):jeb245859. DOI: 10.1242/jeb.245859.
15. Markin P. A., Brito A., Moskaleva N. E., Tagliaro F., Tarasov V. V., La Frano M. R., Savitskii M. V., Appolonova S. A. Short- and medium-term exposures of diazepam induce metabolomic alterations associated with the serotonergic, dopaminergic, adrenergic and aspartic acid neurotransmitter systems in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part D, Genomics & Proteomics*. 2021;38:100816. DOI: 10.1016/j.cbd.2021.100816.
16. O'Daniel M. P., Petrunich-Rutherford M. L. Effects of chronic prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, on anxiety-like behavior and cortisol levels in a chronic unpredictable stress model in zebrafish (*Danio rerio*). *PeerJ*. 2020;8:e8472. DOI: 10.7717/peerj.8472.
17. Venn R. M., Bradshaw C. J., Spencer R., Brealey D., Caudwell E., Naughton C., Vedio A., Singer M., Feneck R., Treacher D., Wilatts S. M., Grounds R. M. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999;54(12):1136–1142. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x.
18. Hoehn-Saric R., Merchant A. F., Keyser M. L., Smith V. K. Effects of clonidine on anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38(11):1278–1282. DOI: 10.1001/archpsyc.1981.01780360094011.
19. Fox H., Sinha R. The role of guanfacine as a therapeutic agent to address stress-related pathophysiology in cocaine-dependent individuals. *Advances in Pharmacology*. 2014;69:217–265. DOI: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00006-8.
20. Handley S. L., Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1984;327(1):1–5. DOI: 10.1007/BF00504983.
21. Schramm N. L., McDonald M. P., Limbird L. E. The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(13):4875–4882. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-13-04875.2001.
22. Uys M. M., Shahid M., Harvey B. H. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the $\alpha 2C$ -Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8:144. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00144.
23. Tekin N., Karamahmutoğlu T. E., Aykaç A., Akakin D., Gören M. Z. The $\alpha 2C$ -adrenoceptor antagonist JP-1302 controls behavioral parameters, tyrosine hydroxylase activity and receptor expression in a rat model of ketamine-induced schizophrenia-like deficits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2022;221:173490. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173490.
24. Skorobogatova A. I., Terent'eva O. A., Okovityi S. V., Vainshstein V. A., Flisyuk E. V., Narkevich I. A. Targeted transport as a promising method of drug delivery to the central nervous system (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(9):33–39. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-33-39.
25. Khare P., Edgecomb S. X., Hamadani C. M., Tanner E. E. L., Manickam D. S. Lipid nanoparticle-mediated drug delivery to the brain. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023;197:114861. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114861.