ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

https://journals.eco-vector.com/1606-8181

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ТОМ 14
VOLUME 14

ВЫПУСК 1
ISSUE 1

2023

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ
Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
тел.: +7(812)648-83-67,
факс: +7(812)312-45-72
E-mail: psypharm@eco-vector.com
https://journals.eco-vector.com/1606-8181

Журнал основан в 2000 году в Санкт-Петербурге

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru
WorldCat
CyberLeninka
CrossRef
Dimensions
Google Scholar

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36
E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru. Подписной индекс на полугодие — **85777**, на год — **85778**.
Подписка на электронную версию журнала: https://journals.eco-vector.com; eLibrary.ru

Выпуски журнала размещены на сайте: https://journals.eco-vector.com/1606-8181

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*
Корректор: *И.В. Смирнова*
Верстка: *А.Г. Хуторовская*
Формат 60 × 90$^{1}/_{8}$. Усл.-печ. л. 10.
Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В». 191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ № 3-3360-lv. Подписано в печать 31.03.2023.
Дата выхода в свет 03.05.2023
Цена свободная.

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2023

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Том 14 | Выпуск 1 | 2023

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

https://journals.eco-vector.com/1606-8181

Главный редактор
Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора
Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9829-9463

Ответственный секретарь
Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8725-8095

Редакционная коллегия
Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8548-6836
Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8911-6805
Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7065-469X
Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия)
Алан Валерьевич Калуев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7525-1950
Андрей Андреевич Лебедев, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0297-0425
Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7325-8027
Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия).
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7185-4826

Международный редакционный совет
Вячеслав Павлович Ганапольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA)
Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Аширали Зурдинович Зурдинов, академик Киргизской НАН, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)
Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)
Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)
Ольга Викторовна Левченкова, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)
Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)
Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)
Charles Nemeroff, профессор (Miami, USA)
Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)
Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)
Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)
Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)
Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)
Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград)
Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва)
Baofeng Yang, профессор (Harbin, China)
Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

ЭКО • ВЕКТОР

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: https://journals.eco-vector.com/1606-8181.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

FOUNDERS AND PUBLISHER
Eco-Vector
Address:
3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

EDITORIAL
Address:
3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia
E-mail: psypharm@eco-vector.com
https://journals.eco-vector.com/1606-8181

The journal was founded in Saint Petersburg in 2000

Published 4 times a year

INDEXING
elibrary.ru
WorldCat
CyberLeninka
CrossRef
Dimensions
Google Scholar

ADVERTISE
Adv. department
Phone: +7 (965) 012-67-36
E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription to the printed version:
https://journals.eco-vector.com

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 14 | Issue 1 | 2023

QUARTERY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

https://journals.eco-vector.com/1606-8181

EDITOR-IN-CHIEF
Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF
Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Izhevsk, Russia)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9829-9463

EXECUTIVE SECTRETARY
Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biol.) (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8725-8095

EDITORIAL BOARD
Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8548-6836
Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8911-6805
Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7065-469X
Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Smolensk, Russia)
Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Med.) (Sochi, Russia). ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7525-1950
Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0297-0425
Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7325-8027
Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia).
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7185-4826

EDITORIAL COUNCIL
Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)
Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA)
Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)
Ashirali Z. Zurdinov, Academician of the Kyrgyz National Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Bryansk, Russia)
Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)
Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Med.) (Smolensk, Russia)
Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)
Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Med.) (Irkutsk, Russia)
Varery P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Prodessor (Aktobe, Kazakhstan)
Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)
Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petertsburg, Russia)
Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vagif Soultanov, Professor. (Melbourne, Australia)
Viktor I. Tikhanov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Blagoveschensk, Russia)
Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia)
Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
Yang Baofeng, Professor. (Harbin, China)
Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: https://journals.eco-vector.com/1606-8181. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

16+

© Eco-Vector, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

А.Л. Ураков, П.Д. Шабанов, К.Г. Гуревич, Л.В. Ловцова
Дополнение традиционной рецептуры лекарственных препаратов «нужными» газами открывает путь к разработке лекарств нового поколения 5

О.Н. Беспалова, А.А. Блаженко
Экспериментальное лечение индуцированной задержки развития плода у модельных животных 15

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

П.Д. Шабанов
Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической академии: первые 100 лет (1798–1898) 23

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

К.Б. Ованесов, Э.В. Бейер, О.В. Каминская, К.С. Эльбекьян, А.А. Скорняков, Е.М. Алексанова
Хронофармакологические аспекты антистрессорного действия анксиолитических средств 41

И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов
Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора 49

П.А. Торкунов, А.В. Земляной, М.Б. Варлашова, С.В. Чепур, О.В. Торкунова, П.Д. Шабанов
Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота 63

А.А. Лебедев, В.В. Лукашкова, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков, В.А. Лебедев, В.В. Русановский, П.Д. Шабанов
Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс 71

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

REVIEW

A.L. Urakov, P.D. Shabanov, K.G. Gurevich, L.V. Lovtsova
Supplementing traditional drug formulation with the "needed" gases opens the way for the development of a new generation of drugs 5

O.N. Bespalova, A.A. Blazhenko
Experimental treatment of induced fetal retardation in model animals 15

HISTORY

P.D. Shabanov
Department of Pharmacology at the Imperial Medical and Surgical Academy: The first 100 years (1798–1898) 23

EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

K.B. Ovanesov, E.V. Beyer, O.V. Kaminskaya, K.S. Elbekyan, A.A. Skornyakov, E.M. Aleksanova
Chronobiological aspects of the anti-stress effect of anxiolytics 41

I.V. Karpova, Eu.R. Bychkov, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov
Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action 49

P.A. Torkunov, A.V. Zemlyanoy, M.B. Varlashova, S.V. Chepur, O.V. Torkunova, P.D. Shabanov
Experimental therapy for toxic pulmonary edema caused by inhalation poisoning with nitrogen oxides 63

A.A. Lebedev, V.V. Lukashkova, A.G. Pshenichnaya, Eu.R. Bychkov, V.A. Lebedev, V.V. Rusanovsky, PD. Shabanov
A new ghrelin receptor antagonist agrelax participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats 71

— Open Access online

УДК 615.281
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321616
Обзорная статья

Дополнение традиционной рецептуры лекарственных препаратов «нужными» газами открывает путь к разработке лекарств нового поколения

А.Л. Ураков[1], П.Д. Шабанов[2], К.Г. Гуревич[3], Л.В. Ловцова[4]

[1] Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия;
[2] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;
[4] Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Механизм действия лекарственных средств традиционно рассматривается как специфическое действие основных действующих ингредиентов. Поэтому для изучения механизма действия лекарств специалисты используют выбранные химические соединения в химически чистом виде. Однако в начале XXI в. появились сообщения о том, что действие лекарств в лекарственных формах (таблетках, растворах и др.) отличается от действия химически чистых ингредиентов. Дело в том, что таблетки, растворы и другие лекарственные формы содержат не только основные ингредиенты, но и вспомогательные, формообразующие ингредиенты и газы, которые своим неспецифическим действием дополняют специфическое действие основных ингредиентов. Объясняется это тем, что газы проникают в лекарственные формы из воздуха, но помимо этого выбранные газы могут вводиться в лекарства под избыточным давлением. Приводятся данные о том, что целенаправленное изменение содержания газов в лекарственных таблетках и растворах позволяет регулировать их массу, объем, удельный вес, пористость, физико-химическую активность, а также локальную фармакокинетику и локальную фармакодинамику, особенно при локальном применении лекарств. Показаны примеры того, как использование этой закономерности позволило разработать в России лекарства нового поколения, а именно — лекарства, имеющие определенный газовый состав. Сообщается, что изменение газового состава известных (зарегистрированных) лекарств позволяет превращать их в новые. Приводится перечень изобретенных в России лекарств, рецептура которых включает газы, играющие роль вспомогательных, формообразующих и даже основных ингредиентов. В связи с этим предложено контролировать газовый состав лекарств как дополнительный показатель их качества и важный фактор их физико-химической активности. Выражается надежда на то, что в ближайшем будущем перечень препаратов нового поколения будет расширен.

Ключевые слова: лекарства; поиск; разработка; состав; качество; модернизация; физико-химические свойства.

Как цитировать:
Ураков А.Л., Шабанов П.Д., Гуревич К.Г., Ловцова Л.В. Дополнение традиционной рецептуры лекарственных препаратов «нужными» газами открывает путь к разработке лекарств нового поколения // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 5–14. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321616

Рукопись получена: 19.01.2023 **Рукопись одобрена:** 25.02.2022 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321616
Review Article

Supplementing traditional drug formulation with the “needed” gases opens the way for the development of a new generation of drugs

Aleksandr L. Urakov[1], Petr D. Shabanov[2], Konstantin G. Gurevich[3], Lyubov V. Lovtsova[4]

[1] Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;
[2] Institue of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[3] Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
[4] Volga Medical Research University, Nizhny Novgorod, Russia

The mechanism of action of drugs is traditionally considered the specific action of the main active ingredients. Therefore, to study the mechanism of action of drugs, specialists use selected chemical compounds in chemically pure form. However, at the beginning of the 21st century, studies have reported that the action of drugs in dosage forms (tablets, solutions, etc.) is different from the action of chemically pure ingredients. The fact is that tablets, solutions, and other dosage forms contain not only the main ingredients but also auxiliary, shape-forming ingredients, and gases that supplement the specific action of the main ingredients with their nonspecific action. The gases penetrate the dosage forms from the air; however, selected gases can be introduced into the drugs under excessive pressure. Evidence presents that purposefully altering the gas content of drug tablets and solutions can regulate their mass, volume, specific gravity, porosity, physicochemical activity, and local pharmacokinetics and pharmacodynamics, especially when drugs are administered locally. Examples are shown on how the use of this regularity has allowed the development of a new generation of drugs in Russia, namely, drugs with a specific gas composition. Studies have reported that changing the gas composition of “old” (registered) drugs may turn them into new drugs. Some drugs invented in Russia included gases in their formulation, which play the role of auxiliary, shape-forming, and even main ingredients. Thus, the gas composition of drugs was proposed as an additional indicator of their quality and an important factor in their physicochemical activity. An expanded list of new generation drugs was hoped for in the near future.

Keywords: drugs; search; development; composition; quality; modernization; physicochemical properties.

To cite this article:
Urakov AL, Shabanov PD, Gurevich KG, Lovtsova LV. Supplementing traditional drug formulation with the “needed” gases opens the way for the development of a new generation of drugs. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):5–14. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321616

Received: 19.01.2023 **Accepted:** 25.02.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Последние несколько сотен лет поиск новых лекарственных средств в мире был неотделим от открытия новых химических элементов и новых веществ [1]. Очень важную роль для фармации и фармакологии сыграл немецкий доктор-исследователь Пауль Эрлих, который в XX в. указал на наличие в организмах людей и животных молекулярных мишеней для лекарств. Этим он обосновал перспективность направленного синтеза лекарственных средств, способных воздействовать на эти мишени [2]. С той поры исследователи всего мира вели поиск новых лекарств, ориентируясь на открытие новых химических элементов и новых веществ, а также на возможность их избирательного действия на те или иные мишени в живых организмах [3]. После того как все известные к настоящему времени химические элементы были открыты, поиск и разработка новых лекарств опираются в основном на химический и биохимический синтез новых соединений и радикалов [1, 4].

Однако понятия «химический элемент» и «вещество» продолжают оставаться основными категориями химии, фармации и фармакологии [5]. В связи с этим исследователи и специалисты представляют лекарственные средства по сложившейся традиции именно по химическим элементам, химическим формулам, названиям и символам основных ингредиентов [6]. В настоящее время не только лекарственное средство (как правило, основной действующий ингредиент), но и лекарственный препарат (лекарственное средство в таблетке, растворе или в другой лекарственной форме), содержащий это химическое соединение, автоматически отождествляется с химическим символом основного действующего вещества, а также с его свойствами (как правило, свойствами вещества в химически чистом виде, а еще лучше с маркой «ЧДА», т. е. чистым для анализа) [7].

Упомянутая традиция привела к тому, что в учебниках и справочниках по лекарственным средствам механизм действия лекарств представлен аналогично тому, как в энциклопедиях, справочниках и учебниках по химии и физике изложена информация о физической, химической и биологической активности химических веществ, а именно без связи свойств этих веществ с их агрегатными состояниями, а также температурой, атмосферным давлением и другими факторами окружающей среды [6, 8]. При этом подразумевается, что химические элементы и готовые лекарства всегда имеют только высокое качество. Более того, информация о механизме действия лекарств излагается так, как будь то в них отсутствуют газы (в частности, воздух), микроэлементы и вода [9, 10]. Следовательно, в энциклопедиях, физических и химических справочниках, а также в справочниках о лекарственных средствах и научных статьях характеристики веществ и химических элементов, в частности их свойства (включая механизм действия лекарств), носят теоретический (иллюзорный) характер. Наиболее ярко эту особенность информации сформулировал Фредерик Саппе (Frederick Suppe), который заявил, что «чистая субстанция — это идеализированная сущность» [11].

Все новое есть хорошо забытое старое

Однако так было не всегда. Начало создания первых лекарств было связано не с химическими реактивами, а с такими физическими предметами, как высушенные части растений и животных, растворы, настои и отвары. В древние времена лекарства были представлены не химическими реактивами и химическими соединениями, а более простыми и понятными для человека предметами, например, кровью животного, разные качества которых таили в себе разное действие лекарств. Вряд ли кто будет спорить с тем, что в те далекие времена именно разное качество лекарств использовалось специалистами для объяснения разных механизмов действия лекарств, произведенных в разных условиях и/или использованных в разные сроки хранения лекарств. Именно этот исторический факт инициировал в начале XXI в. появление утверждения о том, что любой лекарственный препарат в реальных условиях всегда отличается от своего иллюзорного энциклопедического стандарта [10].

К сегодняшнему дню накоплено много данных о том, что такие природные факторы, как температура окружающей среды, состав воздуха, величина атмосферного давления, температура тела пациента и/или области локального взаимодействия, а также температура лекарства, его влажность, кислотная и осмотическая активность, величина удельного веса, направленность вектора гравитации и прочие факторы взаимодействия оказывают существенное влияние на качество лекарственных средств и механизм действия (локальную фармакокинетику и фармакодинамику) при локальном применении лекарственных препаратов. Было показано, что эти факторы изменяют свойства не только лекарств, но и реактивность пациентов, что лежит в основе разнообразных реакций биологических объектов в ответ на взаимодействие с лекарствами, т. е. в основе механизма действия лекарств. Эта закономерность наиболее ярко отражена в следующем заявлении: «не лекарства действуют, а организм реагирует на них» [9, 10]. Вот почему реальные лекарственные препараты и их механизмы действия на пациентов в естественных условиях всегда существенно отличаются от идеализированной сущности чистых химических соединений и идеализированных лекарств [9, 10, 12].

Кстати, создатели новых лекарств давно смирились с тем, что в их руках нет абсолютно «чистых» веществ [13]. Производители лекарств имеют дело в лучшем случае с веществами, которые обладают определенными показателями качества (в частности, они включают примеси микроэлементов, а также обладают определенными механическими и физико-химическими свойствами), принятыми в качестве стандарта качества. При этом Фармакопея РФ утверждает, что лекарства, обладающие иными

физико-химическими свойствами, являются некачественными и такие лекарства следует отбраковывать [6].

В начале XXI в. были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что изменение физико-химических свойств лекарственных средств не лишает их биологической активности [14]. Более того, целенаправленное изменение физико-химических свойств лекарственных средств, особенно до значений, выходящих за пределы физиологических по своей выраженности, позволяет значительно расширить диапазон механизма действия лекарств, особенно при местном применении. При этом была выявлена следующая закономерность: если физико-химические свойства лекарственных средств соответствуют нормальным (физиологическим) свойствам тканей человеческого организма, лекарственные средства оказывают минимальное неспецифическое местное действие на эти ткани при локальном взаимодействии; если же физико-химические свойства лекарств отличаются от свойств тканей, лекарственные препараты при местном применении оказывают неспецифическое местное действие тем сильнее, чем существеннее их отличие друг от друга. Лекарственные препараты по мере увеличения отличия их физико-химических свойств от свойств тканей последовательно начинают вызывать в них следующие фармакологические эффекты: местное раздражающее, денатурирующее и, наконец, прижигающее [15].

Первое сообщение о том, что искусственное изменение физико-химических свойств реальных жидких лекарственных средств (растворов), осуществляемое путем изменения их кислотной (щелочной), осмотической, температурной активности и/или путем обогащения их газами, придает лекарственным средствам новую фармакологическую активность и усиливает их местное действие, появилось в 2007 г. в России [14]. Сообщалось, что показатели качества лекарственных средств в растворах и таблетках в значительной степени определяются свойствами не их основных ингредиентов, а формообразующих веществ. Современные жидкие и твердые лекарственные препараты состоят из наполнителей более чем на 50 %. Например, растворы большинства лекарственных средств состоят более чем на 97 % из воды. В связи с этим физико-химические свойства растворов лекарственных средств зависят в основном от свойств этой воды. Более того, было показано, что целенаправленное изменение содержания углекислого газа (CO_2) и/или газообразного кислорода (O_2) в растворах лекарственных средств позволяет придавать «старым» лекарствам новые свойства, что наделяет их новым механизмом действия при местном применении, расширяет перечень показаний для назначения лекарств, а также повышает эффективность лекарств при использовании с целью профилактики и лечения болезней [16].

В частности, сообщалось, что раствор 0,9 % хлорида натрия после растворения в нем CO_2 при избыточном давлении 0,2 атм приобретает в условиях более низкого атмосферного давления способность к холодному кипению, что вызывает появление в растворе пузырьков углекислого газа. Оказалось, что благодаря этим пузырькам газа раствор становится очень хорошо «видимым» при ультразвуковом исследовании. Вутрибрюшинное введение такого раствора обеспечивает ультразвуковую визуализацию процесса движения жидкости внутри брюшной полости благодаря визуализации процесса перемещения пузырьков газа в растворе. Сообщалось, что визуализация пузырьков газа в растворе антисептика повышает эффективность промывания брюшной полости при гнойном перитоните. Поэтому раствор, обогащенный газом, был впервые предложен в качестве нового оригинального ультразвукового контрастного вещества, улучшающего промывание брюшной полости при гнойном перитоните за счет улучшения визуализации процесса перемещения «кипящего раствора» внутри брюшной полости (RU 2336833, 27.10.2008) [14, 16].

Вскоре появилось сообщение о том, что вода и водные растворы лекарственных средств могут приобрести подобные свойства за счет введения в них 0,01–3 % перекиси водорода. Было показано, что при локальном взаимодействии таких жидкостей с биологическими тканями, содержащими фермент каталазу, перекись водорода под действием фермента каталазы разлагается на воду и газообразный кислород, что обеспечивает процесс холодного кипения. Поскольку фермент каталаза всегда присутствует в крови и гнойных массах, дополнительное введение перекиси водорода в растворы антисептиков превращает их в лекарственные препараты, растворяющие, разрыхляющие и обесцвечивающие густой гной, сгустки и пятна крови [16]. Так были открыты пиолитические лекарственные средства и лекарства, отбеливающие синяки и гематомы.

Следовательно, чистое химическое вещество, так же как высококачественная химическая субстанция, далеко от сущности готового лекарственного препарата. Действительно, лабораторный (фармацевтический) продукт, несмотря на название, похожее на название химического вещества, не идентичен идеально чистому веществу (химическому реагенту), используемому в качестве основного ингредиента этого продукта. Поэтому не совсем корректно использовать только химическую формулу для обозначения лабораторного продукта, особенно когда он представляет собой готовый лекарственный препарат в определенном агрегатном состоянии с определенными физико-химическими свойствами.

Эта проблема не нова. Впервые исследователи столкнулись с ней при изучении физико-химических свойств и качества воды. Открытие, что вода представляет собой соединение водорода и кислорода (или, по терминологии того времени, легковоспламеняющегося воздуха и дефлогистированного воздуха), показало, что вода — это не элемент, а вещество. Это открытие было сделано в начале 1780-х гг. от имени не менее чем 4 человек: Генри Кавендиша, Антуана Лавуазье, Гаспара Монжа и Джеймса

Уатта [17]. С тех пор считается, что вода — это химическое вещество. Химическая формула воды (H_2O) была открыта А. Гумбольтом в 1805 г. [18]. Почти 100 лет спустя, в начале XXI в., ученым удалось вывести нелинейную геометрию пирамидальной формы молекулы воды, после чего начали использоваться еще 2 варианта изображения молекулы воды. До сегодняшнего дня химический состав воды повсеместно и однозначно сводился к составу молекулы воды [19]. Считается аксиомой, что:

- вода (оксид водорода) имеет химическую формулу H_2O;
- молекула воды состоит из 2 атомов водорода и 1 атома кислорода;
- при нормальных условиях это прозрачная жидкость, которая не имеет цвета (в небольшом объеме), запаха и вкуса.

Из этого следует, что наличие у воды разных агрегатных состояний не учитывалось. Удивительно, но анализ стандартного перечня показателей качества воды свидетельствует, что и сегодня в нем отсутствует список газов, растворенных в воде, и не предусмотрена возможность фаз воды в виде газа и льда.

Однако в первой главе Книги Бытия Моисей писал: «И сказал Бог: да будет РАКИЯ (т. е. «пространство», которое в некоторых текстах Священных Писаний переводится как «твердь») посреди воды, и пусть это отделяет воду от воды. И сотворил Бог твердь и отделил воду, которая под твердью, от воды, которая над твердью. И это стало так. И назвал Бог твердь СКАМАИМ (что, по мнению многих ученых, то же самое, что ibi aquae («Есть воды»), но они переводятся как «Небеса»). И вечер, и утро были вторым днем. И сказал Бог: да соберется вода под небом (ШАМАИМ) в одном месте, и да появится суша: и стало так. И Бог назвал сушу Землей, а скопление вод Он назвал морями…» [20]. Затем Бог поместил в воду растения и животных.

РОССИЯ — РОДИНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, РЕЦЕПТУРА КОТОРЫХ ДОПОЛНЕНА «НУЖНЫМИ» ГАЗАМИ

Сегодня никто не сомневается в том, что в естественных условиях в воде рек, озер и морей присутствует растворенный воздух, включающий газ кислород. Также с детских лет все знают, что вода может пребывать в разных химических состояниях, т. е. в твердом, в виде снега и льда, и в газообразном, в виде пара. Следовательно, молекула воды и ее общепринятые символы вовсе не отражают суть природных предметов (вещей), состоящих из воды, пара, снега и льда. Наиболее ярко об этом было заявлено Сибель Эрдуран: «H_2O — это химическая сущность воды, а не сущность самой воды» [21].

В наши дни данное заявление было подтверждено несколькими сообщениями. В частности, было показано, что питьевая вода во всех частях света имеет pH ниже 6,0, но при этом кислотность воды везде разная и может отличаться в 20 раз [22]. Также было показано, что вода и бетон, изготовленный из воды на разных высотах над уровнем моря при разных значениях атмосферного давления, имеют разное качество. Эта разница объяснялась тем, что в высокогорных районах при низком атмосферном давлении вода и бетон содержат меньше воздуха, чем в равнинной местности с нормальным атмосферным давлением [23–28].

Аналогичные данные о влиянии внешнего давления на пористость водных растворов и твердых веществ, их удельный вес и объем были получены в области физико-химической фармации. В частности, сообщалось, что в условиях положительного атмосферного давления почти все материальные объекты, включая таблетки и растворы лекарственных средств, содержат газы, поскольку газы воздуха легко проникают в них [13].

В 2015 г. появилось сообщение о возможности разработки лекарств (и материалов) нового поколения путем целенаправленного изменения их физико-химических свойств, включая изменение состава газы в них [9]. Фактически это сообщение положило начало новому научному направлению в материаловедении, которое получило название «физико-химическое материаловедение» [29]. Первым лекарственным препаратом нового поколения стала «Плавающая таблетка» (RU 2254121, 20.06.2005). Сущность таблетки нового поколения сводится к уменьшению ее приведенного удельного менее 1 г/см^3 за счет размещения в ней изолированных ячеек (пор), заполненных воздухом [30].

Перспективность этого направления вскоре была продемонстрирована также на примере изменения свойств воды при изменении содержания в ней газа. Было показано, что замораживание воды, содержащей нормальное, увеличенное или пониженное количество растворенного газа, приводило к образованию льда разного объема (RU 2620641, 29.05.2017). При этом была выявлена следующая закономерность: чем больше было растворено газа в воде, тем большую величину объема имела вода при ее превращении в лед, т. е. при ее замораживании.

После этого были разработаны лекарственные растворы, специально обогащенные газом, первоначально в основном углекислым газом (CO_2) или кислородом (O_2) под избыточным давлением. Затем было предложено обогащать растворы газом кислородом без избыточного давления, а с помощью добавления перекиси водорода, которая может разлагаться под действием каталазы на воду и газообразный кислород. В результате в России было разработано несколько групп лекарственных препаратов нового поколения (в основном лекарственных растворов, обогащенных газами): пиолитические антисептические лекарства (растворители гноя), щелочные

отбеливающие растворители пятен и сгустков крови, энергетические напитки и некоторые другие новые лекарственные препараты [14, 16].

Большинство лекарственных препаратов нового поколения — это лекарственные растворы перекиси водорода с pH 8,4, в которых заданная щелочность обеспечивается введением бикарбоната натрия. Приведем перечень первых лекарственных растворов нового поколения, изобретенных в России.

1. «Отбеливатель кровоподтеков» (RU 2539380, 20.01.2015). Состав раствора: 0,01–0,03 % перекиси водорода и 1,8 % гидрокарбоната натрия [14].

2. «Лимфозаменитель для локального сохранения жизнеспособности органов и тканей при гипоксии и ишемии» (RU 2586292, 10.06.2016). Состав раствора: 0,01–0,03 % гидрокарбоната натрия и 0,88 % гидрокарбоната натрия [32].

3. «Гипероксигенированное средство Е.М. Сойхер для насыщения венозной крови кислородом» (RU 2538662, 10.01.2015). Состав раствора: 0,05–0,29 % перекиси водорода, 0,10 % гидрокарбоната натрия и 0,85 % хлорида натрия [31].

4. «Газированный ополаскиватель полости рта» (RU 2635992, 17.11.2017). Состав раствора: 0,1–0,3 % перекиси водорода, 0,6 % натрия хлорида, 0,15 % натрия фосфата, 0,05 % натрия гидрофосфата, 0,05 % лизоцима и газ гелий при избыточном давлении 0,2 атм и температуре 8 °C [14, 16].

5. «Способ и средство для удаления серной пробки» (RU 2468776, 10.12.2012). Состав раствора: 0,3–0,5 % перекиси водорода, 1,7–2,3 % натрия гидрокарбоната [14].

6. «Отбеливающий очиститель зубных протезов» (RU 2659952, 04.07.2018). Состав раствора: 3,0 ± 0,3 % перекиси водорода, 2,0–10,0 % натрия гидрокарбоната и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °C [14, 16].

7. «Гипергазированное и гиперосмотическое антисептическое средство» (RU 2331441, 20.08.2008). Состав раствора: 2,7–3,0 % перекиси водорода, 0,9–10,0 % натрия хлорида и газа двуокиси углерода в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °C [14, 16].

8. «Средство для повышения устойчивости к гипоксии» (RU 2604129, 10.12.2016). Состав раствора: 0,3–0,5 % перекиси водорода и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °C [32].

9. «Энергетический напиток» (RU 2639493, 21.12.2017). Состав раствора: 7,0 % глюкозы, 0,7 % этилового спирта, 0,3–0,5 % перекиси водорода, лимонная кислота до pH 4,0 ± 0,5 и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °C [32].

10. «Средство для повышения физической выносливости» (RU 2634271, 24.10.2017). Состав раствора: 7,0 % глюкозы, 5,0 % перекиси водорода и газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °C [32].

11. «Отбеливающий разрыхлитель высохшей крови для размачивания бинтов, прилипших к ране» (RU 2653465, 08.05.2018). Состав раствора: 0,75–1,0 % перекиси водорода, 1,2 % гидрокарбоната натрия и 0,5 % лидокаина гидрохлорида [31].

12. «Средство для пилинга при гиперкератозе стоп» (RU 2730451, 24.08.2020). Состав гигиенического раствора: 0,5–20,0 % перекиси водорода, 3,0–5,0 % калия гидроксида, газ кислород в условиях избыточного давления 0,2 атм при температуре 8 °C. Раствор имеет pH 13,0–14,0, осмотическую активность 350–560 мосмоль/л воды и температуру 38–42 °C [14, 16].

13. «Гель для кожи детей» (RU 2713943, 11.02.2020). Состав коллоидного раствора: 0,75–1,0 % перекиси водорода, 2 % лидокаина гидрохлорид и катион-активное поверхностно активное вещество в количестве, обеспечивающем гелеобразную консистенцию при температуре 24–26 °C [33].

14. «Аэрозоль для ингаляции при обструктивном бронхите» (RU 2735502, 03.11.2020). Состав раствора: 1,2 % натрия гидрокарбоната, 0,3–0,5 % перекиси водорода и 0,5 % лидокаина гидрохлорида. Аэрозоль готовится из раствора, имеющего pH 8,5, осмотическую активность 280–300 мосмоль/л воды при температуре 41–55 °C [34].

15. «Аэрозоль для механической инвазивной вентиляции легких при COVID-19» (RU 2742505, 08.02.2021). Состав раствора: 2–10 % натрия гидрокарбоната, 0,3–0,5 % перекиси водорода и 0,5 % лидокаина гидрохлорида. Аэрозоль готовится из раствора, имеющего pH 8,5, осмотическую активность 370–1990 мосмоль/л воды и температуру 37–55 °C [34].

16. «Способ применения раствора для удаления зубного налета с помощью ирригатора» (RU 2723138, 09.06.2020). Состав раствора: 2,0–10,0 % натрия гидрокарбоната, 2,7–3,3 % перекиси водорода, вода для инъекций. Дополнительно газирован аргоном при равновесном давлении 3–4 атм, причем раствор после газирования помещают в герметично закрытую емкость и перед использованием нагревают до температуры 43–65 °C.

Следует отметить, что в это же время в других странах мира также были изобретены растворы, содержащие перекись водорода. Но эти растворы являются не щелочными, а кислыми (значение pH менее 7,0), холодными (температурой ниже 37 °C) и не содержат в составе газы под избыточным давлением. В связи с этим эти растворы уступают по эффективности российским лекарствам нового поколения, а именно лекарственным препаратам из группы теплых щелочных растворов перекиси водорода, которые дополнительно обогащены «нужными» газами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в России в начале XXI в. разработано полтора десятка новых лекарственных препаратов. Они отличаются от всех известных лекарств тем, что в состав их рецептуры дополнительно включен «нужный» газ,

который вводится в препараты под избыточным давлением и/или в виде перекиси водорода. Готовые лекарственные препараты этой фармакологической группы имеют щелочную активность около pH 8,4 и температуру в пределах 37–65 °C. Показано, что перекись водорода в таких теплых щелочных растворах при взаимодействии с гноем, кровью и другими биологическими тканями, содержащими фермент каталазу, разлагается на воду и газообразный кислород [12–14, 16, 34].

Сообщается, что изменение содержания газов в лекарственных препаратах изменяет их объем, массу, пористость, удельный вес и другие физические, химические, физико-химические и механические свойства, т. е. качество лекарств. Кроме того, изменение состава и количества газов в растворах и таблетках позволяет изменять локальную фармакокинетику и локальную фармакодинамику лекарств. Поэтому включение определенных газов в состав жидких и твердых лекарственных препаратов является простым и эффективным способом модернизации лекарственных средств. На примере теплых щелочных растворов перекиси водорода показано, что механизм их местного действия существенно отличается от механизма местного действия всех известных ранее лекарств [12]. Сообщается, что оригинальный механизм местного действия лекарственных препаратов нового поколения открывает новые возможности в лечении многих заболеваний: гнойных болезней, синяков, гематом, серных пробок, тромбозов сосудистых катетеров, ишемии, гипоксии и обструкции дыхательных путей при COVID-19 [33]. Кроме того, лекарственные препараты нового поколения позволяют обесцветить кожу в области гематом, окровавленные участки кожи и других тканей, кожу и ногтевую пластину в области гематомы, отбеливать зубы, стоматологические конструкции и керамические изделия [12–16, 31–34]. В связи с этим имеются все основания для включения определенных газов в рецептуру некоторых лекарственных средств и контролирования их газового состава, поскольку наличие и состав газов в лекарственных средствах влияют на качество лекарственных средств и могут определять их действие, особенно при местном применении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: К.Г. Гуревич, Л.В. Ловцова — написание статьи, анализ данных; А.Л. Ураков, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: K.G. Gurevich, L.V. Lovtsova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.L. Urakov, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dias D.A., Urban S., Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery // Metabolites. 2012. Vol. 2, No. 2. P. 303–336. DOI: 10.3390/metabo2020303

2. Andrade E.L., Bento A.F., Cavalli J., at al. Non-clinical studies required for new drug development - Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies // Braz J Med Biol Res. 2016. Vol. 49, No. 11. ID e5644. DOI: 10.1590/1414-431X20165644

3. en.wikipedia.org [Электронный ресурс]. Chemical element [дата обращения: 15.12.2022]. Доступ по: https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_element

4. priory.com [Электронный ресурс]. Dahiya K., Mishra C. Drug discovery, development and approval process: Need for an interdisciplinary approach // Priori.com [дата обращения: 15.12.2022]. Доступ по: https://www.priory.com/pharmacy/Drug_Discovery.htm

5. Chellan P., Sadler P.J. The elements of life and medicines // Phil Trans R Soc A. 2015. Vol. 373, No. 2037. ID 20140182. DOI: 10.1098/rsta.2014.0182

6. United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia 36 and National Formulary 31. 2013. (3 Vol Set). United States Pharmacopeial, 2012.

7. Egorova K.S., Ananikov A.V. Toxicity of metal compounds: Knowledge and Myths // Organometallics. 2017. Vol. 36, No. 21. P. 4071–4090. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00605

8. Jeevanandam J., Barhoum A., Chan Y.S., et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations // Beilstein J Nanotechnol. 2018. Vol. 9. P. 1050–1074. DOI: 10.3762/bjnano.9.98

9. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties // Epitőanyag — Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2015. Vol. 67, No. 1. P. 2–6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1

10. Urakov A.L. Development of new materials and structures based on managed physical-chemical factors of local interaction // IOP Conf Ser: Mater Sci Eng. 2016. Vol. 123. ID 012008. DOI: 10.1088/1757-899X/123/1/012008

11. Suppe F. The semantic conception of theories and scientific realism. Urbana: University of Illinois press, 1989. 496 p.

12. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. How to turn an old medicine into a new medicine // J Bio Innov. 2020. Vol. 9, No. 5. P. 774–777. DOI: 10.46344/JBINO

13. Urakov A., Alies M., Urakova N., et al. The change in the quality and properties of new materials by changing the content of gas in them // The 5-th International Conference on Competitive Materials and Technology Processes; 2018 Oct 8–12; Miskolc-Lillafured, Hungary. 2018. P. 49–50.
14. Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A. Oxygen alkaline dental's cleaners from tooth plaque, food debris, stains of blood and pus: A narrative review of the history of inventions // J Int Soc Prev Community Dent. 2019. Vol. 9, No. 5. P. 427–433. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_296_19
15. Urakov A., Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their Injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses // J Pharm Res Int. 2021. Vol. 33, No. 59B. P. 647–650. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428
16. Urakov A.L. Creation of "necessary" mixtures of baking soda, hydrogen peroxide and warm water as a strategy for modernization bleaching cleaners of ceramic // Epitőanyag — Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2020. Vol. 72, No. 1. P. 30–35. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2020.6
17. web.lemoyne.edu [Электронный ресурс]. Elements and Atoms: Chapter 6. Water is not an element: Lavoisier [дата обращения: 15.12.2022]. Доступ по: https://web.lemoyne.edu/~giunta/EA/LAVEAUann.HTML
18. Vigasin A.A. Molecular structure and chemical properties of atmospheric water. Encyclopedia of Life Support Systems. Vol. 1. Types and Properties of Water. 2020.
19. Eisenberg D., Kauzmann W. The Structure and Properties of Water. New York, Oxford: Oxford University Press, 2005. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198570264.001.0001
20. Von Guericke O. The Firmament and the waters above it, according to the sacred Scriptures. International Archives of the History of Ideas Archives internationales d'histoire des idées. Vol. 137. Springer, 2022. P. 72–74.
21. Erduran S. Applying the philosophical concept of reduction to the chemistry of water: implications for chemical education // Sci Educ. 2005. Vol. 14. P. 161–171. DOI: 10.1007/s11191-005-0687-7
22. Cappellesso V.G., dos Santos Petry N., Dal Molin D.C.C., Masuero A.B. Use of crystalline waterproofing to reduce capillary porosity in concrete // J Build Rehabil. 2016. Vol. 1. ID 9. DOI: 10.1007/s41024-016-0012-7
23. Mielenz R.C., Wolkodoff V.E., Backstrom J.E., et al. Origin, evolution and effects of the air void system in concrete. Part 1-entrained air in unhardened concrete // ACI Structural Journal. 1958. Vol. 55. P. 95–121.
24. Shi Y., Yang H., Zhou S., et al. Effect of atmospheric pressure on performance of AEA and air entraining concrete // Adv Mater Sci Eng. 2018. Vol. 2018. ID 6528412. DOI: 10.1155/2018/6528412
25. Zhu C.H., Xie Y.J., Zhang Y., et al. The effect of air pressure of environment on concrete's air-containing // Concrete. 2004. Vol. 4. P. 9–10.
26. Luo Z., Fu Z., Li X. Effect of atmospheric pressure on air content and air void parameters of concrete // Mag Concr Res. 2015. Vol. 67, No. 8. P. 391–400. DOI: 10.1680/macr.14.00256
27. Li Y., Wang Z., Wang L. The influence of atmospheric pressure on air content and pore structure of air-entrained concrete // J Wuhan Univ Technol Mater Sci Ed. 2019. Vol. 34, No. 6. P. 1365–1370. DOI: 10.1007/s11595-019-2200-1
28. Huo J., Wang Z., Chen H., He R. Impacts of low atmospheric pressure on properties of cement concrete in plateau areas: A literature review // Materials (Basel). 2019. Vol. 12, No. 9. ID 1384. DOI: 10.3390/ma12091384
29. Borosnyói A. Message from the editors // Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2015. Vol. 67, No. 1. P. 6. DOI: 10.14382/ epitoanyag-jsbcm.2015.1
30. Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A., et al. About what is happening in the stomach after swallowing human river pebbles, gravel, chalk, clay and tablets drugs // Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2016. Vol. 68, No. 4. P. 110–113. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2016.19
31. Urakov A., Urakova N., Nikolenko V., et al. Current and emerging methods for treatment of hemoglobin related cutaneous discoloration: a literature review // Heliyon. 2021. Vol. 7, No. 1. ID e059542. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e05954
32. Gurevich K., Urakov A., Fisher E., Shubina Z. Alkaline hydrogen peroxide solution is an expectorant, pyolytic, mucolytic, hemolytic, and bleaching drug for treating purulent diseases, hematomas and bruising // J Pharm Res Int. 2022. Vol. 34, No. 30B. P. 13–20. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i30B36073
33. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. Development of children's gel from nettle burn // Adv Biores. 2020. Vol. 11, No. 5. P. 150–156. DOI: 10.15515/abr.0976-4585.11.5.150156
34. Shabanov P.D., Fisher E.L., Urakov A.L. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation // J Med Pharm Allied Sci. 2022. Vol. 11, No. 6. P. 5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11I6.4604

REFERENCES

1. Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*. 2012;2(2):303–336. DOI: 10.3390/metabo2020303
2. Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, at al. Non-clinical studies required for new drug development - Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(11):e5644. DOI: 10.1590/1414-431X20165644
3. en.wikipedia.org [Internet]. Chemical element [cited 2022 Dec 15]. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_element
4. priory.com [Internet]. Dahiya K., Mishra C. Drug discovery, development and approval process: Need for an interdisciplinary approach. Priori.com [cited 2022 Dec 15]. Available at: https://www.priory.com/pharmacy/Drug_Discovery.htm
5. Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. *Phil Trans R Soc A*. 2015;373(2037):20140182. DOI: 10.1098/rsta.2014.0182
6. United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia 36 and National Formulary 31. 2013. (3 Vol Set)*. United States Pharmacopeial; 2012.
7. Egorova KS, Ananikov AV. Toxicity of metal compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics*. 2017;36(21):4071–4090. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00605
8. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol*. 2018;9:1050–1074. DOI: 10.3762/bjnano.9.98
9. Urakov AL. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the cre-

ation of materials with new properties. *Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):2–6. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1

10. Urakov AL. Development of new materials and structures based on managed physical-chemical factors of local interaction. *IOP Conf Ser: Mater Sci Eng*. 2016;123:012008. DOI: 10.1088/1757-899X/123/1/012008

11. Suppe F. *The semantic conception of theories and scientific realism*. Urbana: University of Illinois press, 1989. 496 p.

12. Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. How to turn an old medicine into a new medicine. *J Bio Innov*. 2020;9(5):774–777. DOI: 10.46344/JBINO

13. Urakov A, Alies M, Urakova N, et al. The change in the quality and properties of new materials by changing the content of gas in them. *The 5-th International Conference on Competitive Materials and Technology Processes*; 2018 Oct 8–12; Miskolc-Lillafured, Hungary. 2018. P. 49–50.

14. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A. Oxygen alkaline dental's cleaners from tooth plaque, food debris, stains of blood and pus: A narrative review of the history of inventions. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2019;9(5):427–433. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_296_19

15. Urakov A, Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their Injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses. *J Pharm Res Int*. 2021;33(59B):647–650. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428

16. Urakov AL. Creation of "necessary" mixtures of baking soda, hydrogen peroxide and warm water as a strategy for modernization bleaching cleaners of ceramic. *Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2020;72(1):30–35. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2020.6

17. web.lemoyne.edu [Internet]. Elements and Atoms: Chapter 6. Water is not an element: Lavoisier [cited 2022 Dec 15]. Available at: https://web.lemoyne.edu/~giunta/EA/LAVEAUann.HTML

18. Vigasin AA. Molecular structure and chemical properties of atmospheric water. *Encyclopedia of Life Support Systems. Vol. 1. Types and Properties of Water*. 2020.

19. Eisenberg D, Kauzmann W. *The Structure and Properties of Water*. New York, Oxford: Oxford University Press; 2005. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198570264.001.0001

20. Von Guericke O. The Firmament and the waters above it, according to the sacred Scriptures. *International Archives of the History of Ideas Archives internationales d'histoire des idées. Vol. 137*. Springer; 2022. P. 72–74.

21. Erduran S. Applying the philosophical concept of reduction to the chemistry of water: implications for chemical education. *Sci Educ*. 2005;14:161–171. DOI: 10.1007/s11191-005-0687-7

22. Cappellesso VG, dos Santos Petry N, Dal Molin DCC, Masuero AB. Use of crystalline waterproofing to reduce capillary porosity in concrete. *J Build Rehabil*. 2016;1:9. DOI: 10.1007/s41024-016-0012-7

23. Mielenz RC, Wolkodoff VE, Backstrom JE, et al. Origin, evolution and effects of the air void system in concrete. Part 1-entrained air in unhardened concrete. *ACI Structural Journal*. 1958;55:95–121.

24. Shi Y, Yang H, Zhou S, et al. Effect of atmospheric pressure on performance of AEA and air entraining concrete. *Adv Mater Sci Eng*. 2018;2018:6528412. DOI: 10.1155/2018/6528412

25. Zhu CH, Xie YJ, Zhang Y, et al. The effect of air pressure of environment on concrete's air-containing. *Concrete*. 2004;4:9–10.

26. Luo Z, Fu Z, Li X. Effect of atmospheric pressure on air content and air void parameters of concrete. *Mag Concr Res*. 2015;67(8):391–400. DOI: 10.1680/macr.14.00256

27. Li Y, Wang Z, Wang L. The influence of atmospheric pressure on air content and pore structure of air-entrained concrete. *J Wuhan Univ Technol Mater Sci Ed*. 2019;34(6):1365–1370. DOI: 10.1007/s11595-019-2200-1

28. Huo J, Wang Z, Chen H, He R. Impacts of low atmospheric pressure on properties of cement concrete in plateau areas: A literature review. *Materials (Basel)*. 2019;12(9):1384. DOI: 10.3390/ma12091384

29. Borosnyói A. Message from the editors. *Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):6. DOI: 10.14382/ epitoanyag-jsbcm.2015.1

30. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. About what is happening in the stomach after swallowing human river pebbles, gravel, chalk, clay and tablets drugs. *Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2016;68(4):110–113. DOI: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2016.19

31. Urakov A, Urakova N, Nikolenko V, et al. Current and emerging methods for treatment of hemoglobin related cutaneous discoloration: a literature review. *Heliyon*. 2021;7(1):e059542. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e05954

32. Gurevich K, Urakov A, Fisher E, Shubina Z. Alkaline hydrogen peroxide solution is an expectorant, pyolytic, mucolytic, hemolytic, and bleaching drug for treating purulent diseases, hematomas and bruising. *J Pharm Res Int*. 2022;34(30B):13–20. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i30B36073

33. Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. Development of children's gel from nettle burn. *Adv Biores*. 2020;11(5):150–156. DOI: 10.15515/abr.0976-4585.11.5.150156

34. Shabanov PD, Fisher EL, Urakov AL. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation. *J Med Pharm Allied Sci*. 2022;11(6):5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11I6.4604.

ОБ АВТОРАХ

***Александр Ливиевич Ураков,** д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, 426034, Россия; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

AUTHORS INFO

***Aleksandr L. Urakov,** Dr. Sci. (Pharmacology), professor, Izhevsk State Medical Academy, 281, Kommunarov str., Izhevsk 426034, Russia; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127, eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Константин Георгиевич Гуревич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3034-4456; eLibrary SPIN: 4344-3045,
e-mail: kgurevich@mail.ru

Любовь Валерьевна Ловцова, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-1480-183X, eLibrary SPIN: 8333-8772;
e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Pharmacology), professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127, eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Pharmacology), professor;
ORCID: 0000-0003-3034-4456, eLibrary SPIN: 4344-3045;
e-mail: kgurevich@mail.ru

Lyubov V. Lovtsova, Dr. Sci. (Pharmacology), assistant professor;
ORCID: 0000-0003-1480-183X, eLibrary SPIN: 8333-8772;
e-mail: lovcovalubov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-092.9
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321619
Обзорная статья

Экспериментальное лечение индуцированной задержки развития плода у модельных животных

О.Н. Беспалова, А.А. Блаженко

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Задержка внутриутробного развития является одним из основных осложнений беременности. Данная патология встречается в примерно 10 % от всех беременностей в развитых странах и более чем в 20 % в развивающихся странах, более того, задержка внутриутробного развития чаще прочих патологий ассоциирована с мертворождением. Несмотря на большое количество исследований, выполненных на протяжении последних 50 лет, общепринятой схемы терапии до сих пор не разработано. Для лечения использовалось множество препаратов, однако эффективность ни одного из них не была доказана, кроме того, спустя годы апробации появляются новые данные о побочных эффектах использованных ранее лекарственных средств.

Различные модели задержки развития плода разрабатывались на протяжении длительного изучения проблемы. Основные модельные животные — крысы, свиньи и овцы. Было предложено множество методик и вариантов препаратов для лечения смоделированной задержки внутриутробного развития у этих животных. Основными аминокислотами, применяемыми для лечения, выступали аргинин, глутамин, таурин, цитруллин.

Задача настоящего литературного обзора — проанализировать, какие модельные животные и какие экспериментальные модели лечения задержки внутриутробного развития наиболее адекватно отражают эффективность применения этих препаратов.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; плацентарная недостаточность; сравнительная биология; аминокислоты.

Как цитировать:
Беспалова О.Н., Блаженко А.А. Экспериментальное лечение индуцированной задержки развития плода у модельных животных // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 15–22. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321619

Рукопись получена: 10.01.2023 **Рукопись одобрена:** 17.02.2022 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО • ВЕКТОР
Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321619
Review

Experimental treatment of induced fetal retardation in model animals

Olesya N. Bespalova, Aleksandra A. Blazhenko

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

Intrauterine retardation is one of the major complications of pregnancy. This pathology occurs in approximately 10% of all pregnancies in developed countries and >20% in developing countries. Moreover, intrauterine retardation is more frequently associated with stillbirths than other pathologies. Despite studies conducted in the past 50 years, no generally accepted therapeutic regimen has yet been developed. Numerous drugs have been used for treatment; however, none of them has been proven effective. Moreover, after years of testing, new data are emerging about the side effects of the drugs previously used.

Various models of fetal retardation have been developed throughout the study of this problem. The main model animals are rats, pigs, and sheep. Numerous techniques and drug options have been proposed for the treatment of simulated intrauterine developmental delays in these animals. The main amino acids used for treatment were arginine, glutamine, taurine, and citrulline. Thus, the literature review aimed to analyze which model animals and experimental models of intrauterine retardation treatment most adequately reflect the effectiveness of these drugs.

Keywords: intrauterine developmental delay; placental insufficiency; comparative biology; amino acids.

To cite this article:
Bespalova ON, Blazhenko AA. Experimental treatment of induced fetal retardation in model animals. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):15–22. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321619

Received: 10.01.2023 **Accepted:** 17.02.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

Задержка внутриутробного развития является одним из основных осложнений беременности [21]. Данная патология встречается примерно в 10 % всех беременностей в развитых странах и более чем в 20 % в развивающихся странах, более того, задержка развития плода (ЗРП) чаще прочих патологий ассоциирована с мертворождением [1, 3]. Несмотря на большое количество исследований, проведенных на протяжении последних 50 лет, общепринятой схемы терапии не разработано. Разумеется, для лечения было предложено множество препаратов, однако эффективность ни одного из них не доказана, кроме того, спустя годы апробации появляются новые данные о побочных эффектах использованных ранее лекарственных средств [4, 27].

Различные модели ЗРП были предложены на протяжении длительного изучения проблемы [23, 25]. В них были рассмотрены основные способы моделирования задержки внутриутробного развития на модельных организмах. Кроме того, в подобных исследованиях использовались разнообразные виды животных, в доступной литературе отмечено 8 основных видов [29]. В большинстве исследований применяются грызуны (мыши или крысы) — 79 %, основные линии — Спрэг-Доули и Вистар [17]. Следующее по популярности животное — овца домашняя (*Ovis aries*), использовалась в 16 % всех исследований, реже всего — лягушки, морские свинки, кролики, цыплята и свиньи [2].

Основные методы индуцирования ЗРП: хирургический (22 % всех исследований), введение токсикологических соединений (20 %), генетический (17 %) и фармакологический (14 %). Всего в литературе отмечено более 27 видов различных модельных животных (из них 8 основных) и способов индукции ЗРП. Как правило, в случае с животными среднего размера, такими как кролики, овцы и морские свинки, преобладающим методом создания модели ЗРП был хирургический.

Основная причина развития ЗРП — плацентарная недостаточность. Это процесс, приводящий к прогрессирующему ухудшению функций плаценты и уменьшению трансплацентарной передачи кислорода и питательных веществ плоду. Возникающая в результате гипоксемия плода является одной из основных причин снижения роста плода [9].

По данным морфологических исследований, доля трансформаций в спиральные артерии значительно ниже при задержке внутриутробного развития ввиду неадекватной инвазии трофобласта [20].

С 1969 г. препараты разных групп использовались в качестве корригирующих средств состояния плода у животных. С 1978 г. изучено около 3500 исследований, посвященных лечению смоделированной ЗРП на животных [29]. Наиболее часто применяемыми классами препаратов были антиоксиданты, которые составляли примерно $^{1}/_{5}$ всех исследований, за ними следовали вазодилататоры и нутриенты, реже всего тестировались иммуномодуляторы. В ходе первых исследований использовались нутриенты, далее постепенно стали появляться антиоксиданты, вазодилататоры и ростовые факторы (рис. 1).

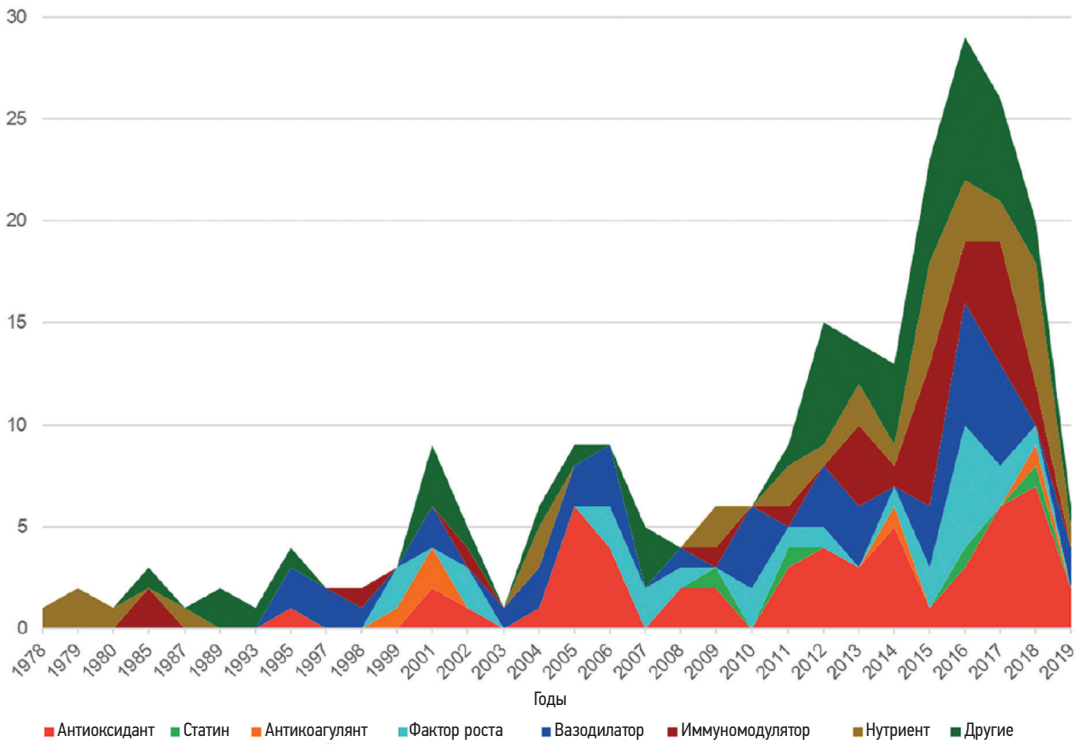

Рис. 1. Применение различных групп препаратов в лечении индуцированной задержкой развития плода с 1978 по 2019 г. в моделях животных

Fig. 1. Use of different groups of drugs in the treatment of induced fetal retardation from 1978 to 2019 in animal models

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321619

Силденафила цитрат и мелатонин — наиболее часто используемые препараты для лечения ЗРП на моделях животных на протяжении всего времени исследований, вторую позицию занимают инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGF-1) и антагонисты эндотелина А (ET_A), далее таурин, L-аргинин и сосудисто-эндотелиальный ростовой фактор (VEGF). Как правило, препараты вводились в пролонгированном режиме, неоднократно, включая постоянное введение, чаще перорально или внутривенно/интраперитонеально, начиная с момента индукции ЗРП.

Основные выделенные нами классы:

1) антиоксиданты;
2) ростовые факторы;
3) вазодилататоры;
4) антикоагулянты;
5) нутриенты;
6) статины.

Основными объединяющими критериями оценки действия аминокислот были рост и вес плодов при рождении. Остальные показатели были свойственны тому или иному исследованию.

Нельзя не упомянуть о вкладе наших соотечественников в проблему изучения фармакологической коррективки задержки внутриутробного развития плода в экспериментах на животных. В книге Н.Л. Гармашевой, посвященной изучению патофизиологии плацентарного кровообращения плода, описаны эксперименты по применению препаратов в борьбе с асфиксией плода [30]. Исследования были проведены в лаборатории нынешнего НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта А.И. Гальпериной по инициативе проф. А.П. Николаева, разрабатывавшего в ту пору комплексный метод борьбы с асфиксией, который он впоследствии назвал триадой (кислород, глюкоза и кордиамин). Исследования показали, что продолжительность жизни плодов кроликов после перевязки пуповины возрастает, ели перед этим беременному животному введены кордиамин или глюкоза. Кордиамин при его введении непосредственно плоду действовал примерно так же, как и при введении его матери, но глюкоза оказывала благоприятное влияние на плоды лишь при введении ее беременному животному. К сожалению, А.И. Гальпериной не удалось выяснить, какие дозы и условия инъекции глюкозы самим плодам удлиняли бы их жизнь в условиях асфиксии [31].

Эстрогены широко применяются в акушерской практике, но не в тех случаях, когда нужен быстрый эффект. В 1970-е гг. они использовались в борьбе с острыми расстройствами плацентарного кровообращения и жизнедеятельности плода. В экспериментальных исследованиях на животных, проведенных Т.А. Месхи, быстрая эффективность эстрогенов была подтверждена. Использовался эстрадиол дипропионат в виде мелкой взвеси в сыворотке крови животного-донора того же вида (кошки, кролики, овцы). Внутривенное введение препарата вызывало усиление сокращений матки. У небеременных животных при увеличении однократной дозы гормона до 500 МЕ и более стимуляция моторики матки сменялась ее торможением. У беременных же кошек дозы от 50 до 2000 МЕ стимулировали сокращение матки. Эффект развивался постепенно, и через 5–10 мин сокращения резко усилились. При внутримышечных инъекциях эстрогенов для стимуляции сокращений матки требуется значительно больший срок.

В исследованиях данной группы авторов, обобщенных в монографиях [31, 32], использовали сигетин использовали сигетин, представляющий собой дикалиевую соль N, N-дисульфо-мезо-3,4-дифенилгексан. По химическому строение он подобен синэстролу, но отличается от него наличием сульфокалиевых и сульфонатриевых групп вместо гидроксилов. Препарат получен из отдела фармакологии (в то время заведовал отделом академик АМН СССР С.В. Аничков) Института экспериментальной медицины. Испытания, проведенные в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, показали, что сигетин не оказывает заметного побочного действия, в частности не меняет функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Интересно наблюдение Н.К. Егоровой, отметившей сильно выраженную сосудистую реакцию матки у кастрированных морских свинок после введения еженедельно по 1 мг сигетина. В.М. Дильман и Л.В. Иванова считали сигетин гипофизарным ингибитором.

Антиоксиданты

В большинстве исследований показана явная эффективность использования антиоксидантов: 70 % плодов выживало в конце эксперимента, была отмечена их прибавка в весе.

Мелатонин — самый тестируемый антиоксидант. Введение мелатонина беременной самке овцы предотвращало разрушение гематоэнцефалического барьера посредством участия в процессах миелинизации, предотвращало аксонопатию и улучшало нейробиологические паттерны поведения [19]. Также мелатонин повышал уровень глюкозы крови, уменьшал жесткость коронарных артерий, восстанавливал коронарную функцию после гипоксимеческого состояния эмбрионов цыплят [6]. Однако мелатонин никак не воздействовал на созревание кардиомицитов у плодов овец в модели ЗРП с использованием метода сокращенного по количеству питания [19].

N-ацитилцистеин (NAC) вводился беременным животным до индукции ЗРП. Исследователи отмечали увеличение веса плода, пониженную резистентность сосудистой сети плаценты после подтвержденной ЗРП [14].

Нитроксид темпол — препарат группы анилидов, с действующим веществом ацетаминофеном, который обычно применялся для терапии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. По данным литературы, благодаря препарату увеличивался вес плода и доля выживающего потомства [7].

Факторы роста

В настоящее время перспективным направлением в изучении причин ЗРП является оценка влияния факторов роста на развитие плаценты и плода. Известна физиологическая роль плацентарного гормона роста (PGH) во время внутриутробного развития плода, а GH2, в свою очередь, отвечает за рост млекопитающего в дальнейшем. Были описаны 2 основных варианта GH2, определен полиморфизм (rs2006123). Это исследование, которое в разные годы проводили R. Zhao et al., B. Borzsonyi et al. [25], Y. Timasheva et al. [26], демонстрирует связь между плацентарным вариантом гена и программированием роста в старшем возрасте.

Изменение продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) сопровождается патологией ангиогенеза плаценты и функциональными нарушениями трофобласта. При гипоксии происходит увеличение выработки васкулотропина и фактора роста плаценты (ФРП). Имеется прямая зависимость между степенью хронической фетоплацентарной недостаточности и повышением уровня СЭФР и обратно пропорциональная зависимость с уровнем ФРП [10, 27, 28].

Было изучено влияние генной терапии IGF-1 на вес плода, плаценты, печени, сердца, легких и опорно-двигательного аппарата кроликов с моделированной ЗРП. Экспрессия белка после переноса гена наблюдалась через 48 ч после генной терапии. У новорожденных кроликов с ЗРП, по сравнению с контрольной группой, демонстрировалась значительно меньшая масса плода, плаценты, печени, легких и опорно-двигательного аппарата. Вес плода, печени и опорно-двигательного аппарата был восстановлен до нормального (сравнимого с контрольной группой) с помощью внутриплацентарной генной терапии Ad-IGF-1 ($p < 0,01$) без изменения веса плаценты. Интраплацентарная генная терапия — это новая стратегия лечения ЗРП, вызванного плацентарной недостаточностью [16]. Разработка невирусной доставки гена IGF-1 с использованием плацентоспецифичных промоторов потенциально может свести к минимуму токсичность для матери и плода и облегчить клиническую реализацию новой терапии.

Вазодилататоры

Принимая во внимание нарушение ремоделирования спиральных маточных артерий как патофизиогический фактор плацентарной недостаточности, можно утверждать, что группа вазодилататоров потенциально способна стать одной из успешно применяемых при лечении ЗРП.

L-аргинин (Arg), незаменимая для плода аминокислота [11], предшественник синтеза оксида азота (NO) и полиаминов в клетках [12]. NO является основным сосудорасширяющим средством эндотелиального происхождения, тогда как полиамины — ключевые регуляторы синтеза ДНК и белка [12]. Следовательно, Arg может играть решающую роль в росте плаценты (включая рост сосудов), маточно-плацентарном кровотоке и, следовательно, передаче питательных веществ от матери к плоду [10]. Обнаружено, что недостаточное питание матери снижает концентрацию Arg в плазме крови матери и плода беременных овец [13]. Интересно, что прямая инфузия Arg в бедренную вену плода в течение 3–4 ч увеличивала накопление белка в организме плода овцы [8].

Пероральное введение цитруллина улучшает рост плода и качество плаценты на крысиной модели IUGR (задержка внутриутробного развития), вызванной низкобелковой диетой. Показано, что цитруллин увеличивает экспрессию Igf2 и экспрессию ключевых генов плацентарного ангиогенеза [5].

Антикоагулянты

По результатам большинства исследований на животных сообщалось о позитивном влиянии различных антикоагулянтов на рост и развитие плода [24]. Однако данные в большинстве своем представлены по одному препарату. Тромбомодулин повышал долю выживаемости плодов, индуцировал экспрессию VEGF [22]. Также был описан увеличенный плацентарно-маточный кровоток на модели животных (кроликов) с подтвержденной ЗРП.

Нутриенты

По данным литературы, агенты, характеризующиеся как нутриенты, показывали эффективность 78 % случаев в плане увеличения веса плода и повышали показатели выживаемости на 10 % [29].

Аминокислоты, включая таурин, жизненно важны для роста плода, а нутриенты, такие как фолиевая кислота, железо, цинк, холин, особенно значимо влияют на развитие головного мозга плода [5]. К сожалению, точных данных об оптимальных дозировках вводимых аминокислот нет [28]. М. Чириков и др. описывали методику лечения задержки внутриутробного развития плода посредством перманентного введения аминокислот и глюкозы интраумбиликально [27]. Такой способ достоверно увеличивал срок беременности, однако приводил к дисбалансу концентрации аминокислот в крови плода, потому был сделан вывод о том, что имеющиеся сейчас на рынке состав препаратов аминокислот должен быть пересмотрен [26].

Таурин использовался в качестве нутриента у беременных самок крыс в эксперименте снижения количества пищи и калоража при создании модели ЗРП. Приведены данные по снижению количества апоптозов в клетках плаценты, улучшению нейронной регенерации, повышению пролиферации нейронных стволовых клеток [15, 17].

Статины

V.M. Lord et al. показали эффективность правастатина при его применении для лечения ЗРП, индуцированной глюкортикоидами. Положительные изменения наблюдаются в зоне плацентарного лабиринта (по данным гистологического исследования), улучшается скорость кровотока в пуповине, масса плода и сердечная функция плода [18].

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321619

Таким образом, несмотря на повышенное воздействие глюкокортикоидов на плаценту и плод у крыс в этой модели задержки внутриутробного развития, авторы отметили возможность нивелировать это состояние препаратами статинового ряда. Эти результаты предполагают использование статинов в качестве потенциальной терапии ЗРП.

ВЫВОДЫ

Все вышеперечисленные группы препаратов в той или иной мере показали свою эффективность при лечении смоделированной ЗРП на экспериментальных животных. Однако различные дизайны экспериментов, дозировки и условия применения препаратов не позволяют прийти к однозначному выводу. Тематика требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: О.Н. Беспалова, А.А. Блаженко — написание статьи, анализ данных, разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: O.N. Bespalova, A.A. Blazhenko — manuscript drafting, writing and pilot data analyses and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barker D.J.P., Thornburg K.L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review // Placenta. 2013. Vol. 34, No. 10. P. 841–845. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.07.063

2. Barry J.S., Rozance P.J., Anthony R.V. An Animal Model of Placental Insufficiency-Induced Intrauterine Growth Restriction // Semin Perinatol. 2008. Vol. 32, No. 3. P. 225–230. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.11.004

3. von Beckerath A.K., Kollmann M., Rotky-Fast C., et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction // Am J Obstet Gynecol. 2013. Vol. 208, No. 2. P. 130.e1–130.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.014

4. Beune I.M., Pels A., Gordijn S.J., Ganzevoort W. Temporal variation in definition of fetal growth restriction in the literature // Ultrasound Obstet Gynecol. 2019. Vol. 53, No. 5. P. 569–570. DOI: 10.1002/uog.19189

5. Bourdon A., Parnet P., Nowak C., et al. L-citrulline supplementation enhances fetal growth and protein synthesis in rats with intrauterine growth restriction // J Nutr. 2016. Vol. 146, No. 3. P. 532–541. DOI: 10.3945/jn.115.221267

6. Chen Y.-H., Xu D.-W., Wang J.-P., et al. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice // J Pineal Res. 2006. Vol. 40, No. 1. P. 40–47. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00274.x

7. Clark P.A., Brown J.L., Li S., et al. Distal-less 3 haploinsufficiency results in elevated placental oxidative stress and altered fetal growth kinetics in the mouse // Placenta. 2012. Vol. 33, No. 10. P. 830–838. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.06.018

8. Eremia S.C., de Boo H.A., Bloomfield F.H., et al. Fetal and amniotic insulin-like growth factor-I supplements improve growth rate in intrauterine growth restriction fetal sheep // Endocrinology. 2007. Vol. 148, No. 6. P. 2963–2972. DOI: 10.1210/en.2006-1701

9. Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // Fetal Diagn Ther. 2014. Vol. 36, No. 2. P. 86–98. DOI: 10.1159/000357592

10. Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences // J Anim Sci. 2006. Vol. 84, No. 9. P. 2316–2337. DOI: 10.2527/jas.2006-156

11. Wu G., Bazer F.W., Tou W. Developmental changes of free amino acid concentrations in fetal fluids of pigs // J Nutr. 1995. Vol. 125, No. 11. P. 2859–2868. DOI: 10.1093/jn/125.11.2859

12. Gu W., Morris S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond// Biochem J. 1998. Vol. 336, No. 1. P. 1–17. DOI: 10.1042/bj3360001

13. Kwon H., Ford S.P., Bazer F.W., et al. Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids // Biol Reprod. 2004. Vol. 71, No. 3. P. 901–908. DOI: 10.1095/biolreprod.104.029645

14. Herrera E.A., Alegría R., Farias M., et al. Assessment of in vivo fetal growth and placental vascular function in a novel intrauterine growth restriction model of progressive uterine artery occlusion in guinea pigs // J Physiol. 2016. Vol. 594, No. 6. P. 1553–1561. DOI: 10.1113/JP271467

15. Hou N., Liu Y., Han F., et al. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice // J Mol Cell Cardiol. 2016. Vol. 99. P. 188–196. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.005

16. Keswani S.G., Balaji S., Katz A.B., et al. Intraplacental gene therapy with Ad-IGF-1 corrects naturally occurring rabbit model of intrauterine growth restriction // Hum Gene Ther. 2015. Vol. 26, No. 3. P. 172–182. DOI: 10.1089/hum.2014.065

17. Liu J., Liu L., Chen H. Antenatal taurine supplementation for improving brain ultrastructure in fetal rats with intrauterine

growth restriction // Neuroscience. 2011. Vol. 181. P. 265–270. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.056
18. Lord V.M., Reiboldt W., Gonitzke D., et al. Experiences of recovery in binge-eating disorder: A qualitative approach using online message boards // Eating and Weight Disorders. 2018. Vol. 23, No. 1. P. 95–105. DOI: 10.1007/s40519-016-0335-z
19. Miller S.L., Yawno T., Alers N.O., et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction // J Pineal Res. 2014. Vol. 56, No. 3. P. 283–294. DOI: 10.1111/jpi.12121
20. Morrison J.L. Sheep models of intrauterine growth restriction: Fetal adaptations and consequences // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008. Vol. 35, No. 7. P. 730–743. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04975.x
21. Resnik R. Intrauterine growth restriction // Obstet Gynecol. 2002. Vol. 99, No. 3. P. 490–496. DOI: 10.1097/00006250-200203000-00020
22. Sano T., Terai Y., Daimon A., et al. Recombinant human soluble thrombomodulin as an anticoagulation therapy improves recurrent miscarriage and fetal growth restriction due to placental insufficiency – The leading cause of preeclampsia // Placenta. 2018. Vol. 65, P. 1–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.006
23. Schröder H.J. Models of fetal growth restriction // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003. Vol. 110, No. S. P. S29–S39. DOI: 10.1016/S0301-2115(03)00170-2
24. Sugimura Y., Murase T., Oyama K., et al. Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses of a mouse model of streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52, No. 5. P. 962–971. DOI: 10.1007/s00125-009-1312-0
25. Swanson A.M., David A.L. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine // Placenta. 2015. Vol. 36, No. 6. P. 623–630. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.03.003
26. Tchirikov M., Kharkevich O., Steetskamp J., et al. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system // Eur Surg Res. 2010. Vol. 45, No. 1. P. 45–49. DOI: 10.1159/000318859
27. Tchirikov M., Zhumadilov Z.Sh., Bapayeva G., et al. The effect of intraumbilical fetal nutrition via a subcutaneously implanted port system on amino acid concentration by severe IUGR human fetuses // J Perinat Med. 2017. Vol. 45, No. 2. P. 227–236. DOI: 10.1515/jpm-2016-0155
28. Terstappen F., Spradley F.T., Bakrania B.A., et al. Prenatal sildenafil therapy improves cardiovascular function in fetal growth restricted offspring of dahl salt-sensitive rats // Hypertension. 2019. Vol. 73, No. 5. P. 1120–1127. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454
29. Valenzuela I., Kinoshita M., van der Merwe J., et al. Prenatal interventions for fetal growth restriction in animal models: A systematic review // Placenta. 2022. Vol. 126. P. 90–113. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.06.007
30. Гармашова Н.Л. Плацентарное кровообращение / Акад. мед. наук СССР. Ленинград: Медицина, 1967. 243 с.
31. Гармашова Н.Л. Введение в перинатальную медицину. Москва: Медицина, 1978. 294 с.
32. Гармашова Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. Ленинград: Медицина, 1985. 59 с. С. 21.

REFERENCES

1. Barker DJP, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review. *Placenta*. 2013;34(10):841–845. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.07.063
2. Barry JS, Rozance PJ, Anthony RV. An Animal Model of Placental Insufficiency-Induced Intrauterine Growth Restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):225–230. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.11.004
3. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):130.e1–130.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.11.014
4. Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Temporal variation in definition of fetal growth restriction in the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(5):569–570. DOI: 10.1002/uog.19189
5. Bourdon A, Parnet P, Nowak C, et al. L-citrulline supplementation enhances fetal growth and protein synthesis in rats with intrauterine growth restriction. *J Nutr*. 2016;146(3):532–541. DOI: 10.3945/jn.115.221267
6. Chen Y-H, Xu D-W, Wang J-P, et al. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice. *J Pineal Res*. 2006;40(1):40–47. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00274.x
7. Clark PA, Brown JL, Li S, et al. Distal-less 3 haploinsufficiency results in elevated placental oxidative stress and altered fetal growth kinetics in the mouse. *Placenta*. 2012;33(10):830–838. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.06.018
8. Eremia SC, de Boo HA, Bloomfield FH, et al. Fetal and amniotic insulin-like growth factor-I supplements improve growth rate in intrauterine growth restriction fetal sheep. *Endocrinology*. 2007;148(6):2963–2972. DOI: 10.1210/en.2006-1701
9. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98. DOI: 10.1159/000357592
10. Wu G, Bazer FW, Wallace JM, Spencer TE. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci*. 2006;84(9):2316–2337. DOI: 10.2527/jas.2006-156
11. Wu G, Bazer FW, Tou W. Developmental changes of free amino acid concentrations in fetal fluids of pigs. *J Nutr*. 1995;125(11):2859–2868. DOI: 10.1093/jn/125.11.2859
12. Gu W, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*. 1998;336(1):1–17. DOI: 10.1042/bj3360001
13. Kwon H, Ford SP, Bazer FW, et al. Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids. *Biol Reprod*. 2004;71(3):901–908. DOI: 10.1095/biolreprod.104.029645
14. Herrera EA, Alegría R, Farias M, et al. Assessment of in vivo fetal growth and placental vascular function in a novel intrauterine growth restriction model of progressive uterine artery occlusion in guinea pigs. *J Physiol*. 2016;594(6):1553–1561. DOI: 10.1113/JP271467
15. Hou N, Liu Y, Han F, et al. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;99:188–196. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.005
16. Keswani SG, Balaji S, Katz AB, et al. Intraplacental gene therapy with Ad-IGF-1 corrects naturally occurring rabbit model of intrauterine growth restriction. *Hum Gene Ther*. 2015;26(3):172–182.

DOI: 10.1089/hum.2014.065
17. Liu J, Liu L, Chen H. Antenatal taurine supplementation for improving brain ultrastructure in fetal rats with intrauterine growth restriction. *Neuroscience*. 2011;181:265–270. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.056
18. Lord VM, Reiboldt W, Gonitzke D, et al. Experiences of recovery in binge-eating disorder: A qualitative approach using online message boards. *Eating and Weight Disorders*. 2018;23(1):95–105. DOI: 10.1007/s40519-016-0335-z
19. Miller SL, Yawno T, Alers NO, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283–294. DOI: 10.1111/jpi.12121
20. Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: Fetal adaptations and consequences. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(7):730–743. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2008.04975.x
21. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490–496. DOI: 10.1097/00006250-200203000-00020
22. Sano T, Terai Y, Daimon A, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin as an anticoagulation therapy improves recurrent miscarriage and fetal growth restriction due to placental insufficiency – The leading cause of preeclampsia. *Placenta*. 2018;65:1–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.006
23. Schröder HJ. Models of fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(S):S29–S39. DOI: 10.1016/S0301-2115(03)00170-2
24. Sugimura Y, Murase T, Oyama K, et al. Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses of a mouse model of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(5):962–971. DOI: 10.1007/s00125-009-1312-0
25. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta*. 2015;36(6):623–630. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.03.003
26. Tchirikov M, Kharkevich O, Steetskamp J, et al. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system. *Eur Surg Res*. 2010;45(1):45–49. DOI: 10.1159/000318859
27. Tchirikov M, Zhumadilov ZSh, Bapayeva G, et al. The effect of intraumbilical fetal nutrition via a subcutaneously implanted port system on amino acid concentration by severe IUGR human fetuses. *J Perinat Med*. 2017;45(2):227–236. DOI: 10.1515/jpm-2016-0155
28. Terstappen F, Spradley FT, Bakrania BA, et al. Prenatal sildenafil therapy improves cardiovascular function in fetal growth restricted offspring of dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2019;73(5):1120–1127. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454
29. Valenzuela I, Kinoshita M, van der Merwe J, et al. Prenatal interventions for fetal growth restriction in animal models: A systematic review. *Placenta*. 2022;126:90–113. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.06.007
30. Garmashova NL. *Placental circulation* / Acad. Med. Sci. of the USSR. Leningrad: Medicine, 1967. 243 p. (In Russ.)
31. Garmashova NL. *Introduction to perinatal medicine*. Moscow: Medicine, 1978. 294 p. (In Russ.)
32. Garmashova NL. Konstantinova NN. Pathophysiological bases for the protection of human intrauterine development. Leningrad: Medicine, 1985. 159 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Александра Александровна Блаженко,** младший научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8079-0991;
eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6542-5953;
Scopus Author ID: 57189999252; ResearcherID: D-3880-2018;
eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Aleksandra A. Blazhenko, junior research assistant;
The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russia; eLibrary SPIN: 8762-3604;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Olesya N. Bespalova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6542-5953;
Scopus Author ID: 57189999252; ResearcherID: D-3880-2018;
eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

УДК 53 (091)
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321614
Историческая статья

Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической академии: первые 100 лет (1798–1898)

П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В статье рассматривается история создания и развития кафедры фармакологии Медико-хирургической (с 1881 г. — Военно-медицинской) академии за первые 100 лет ее существования. Кафедра была организована в 1798 г. как одна из первых 7 кафедр академии. На ней преподавалась «Materia medica», или лекарственное вещество-словие, объединявшее тогда фармацию, фармакогнозию и фармакологию. Рассматриваемый период ознаменовался появлением первого учебника по фармакологии (А.П. Нелюбин, 1827), открытием лаборатории экспериментальной фармакологии (О.В. Забелин, 1868), началом критического пересмотра основных лекарственных средств, входящих в государственную фармакопею того времени, на основе их экспериментального изучения (П.П. Сущинский, 1876–1889), подробным описанием принципа условных рефлексов для изучения секреции пищеварительных желез (И.П. Павлов, 1895–1897) и другими значимыми научными и педагогическими событиями. В XIX в. формировался понятийный аппарат фармакологии, ее научная методология, которая наиболее ярко проявилась уже в начале XX в. стараниями Н.П. Кравкова, С.В. Аничкова и их научных последователей. Однако работы, выполненные на кафедре фармакологии в XIX в., не становились предметом анализа, большей частью лишь упоминали персоналии лиц, ее возглавлявших и их конкретные, прежде всего педагогические, успехи в юбилейных изданиях академии. Восполнить этот пробел и предназначена данная статья.

Ключевые слова: Медико-хирургическая академия; кафедра фармакологии; история; XIX век; научное развитие.

Как цитировать:
Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической академии: первые 100 лет (1798–1898) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 23–39. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321614

Рукопись получена: 09.02.2023 **Рукопись одобрена:** 12.03.2022 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО • ВЕКТОР

Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321614
Historical Article

Department of Pharmacology at the Imperial Medical and Surgical Academy: The first 100 years (1798–1898)

Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

This article discusses the history of the creation and development of the Department of Pharmacology of the Medico-Surgical (since 1881 Military Medical) Academy for the first 100 years of its existence. The department was created in 1798 as one of the first seven departments of the academy. It taught materia medica, or medicinal substance, which then combined pharmacy, pharmacognosy, and pharmacology. The period was marked by the appearance of the first textbook on pharmacology (A.P. Nelyubin, 1827), opening of the laboratory of experimental pharmacology (O.V. Zabelin, 1868), beginning of a critical revision of the main drugs included in the state pharmacopoeia of that time, based on their experimental studies (P.P. Sushchinsky, 1876–1889), a detailed description of the principle of conditioned reflexes for studying digestive secretions (I.P. Pavlov, 1895–1897), and other significant scientific and pedagogical events. In the 19th century, the conceptual apparatus of pharmacology, its scientific methodology, was formed, which was most clearly established at the beginning of the 20th century through the efforts of N.P. Kravkov, S.V. Anichkov, and their scientific followers. However, the works performed at the Department of Pharmacology in the 19th century were not analyzed in detail by anyone; for the most part, they only mentioned the personalities of the people who headed it and their specific, primarily pedagogical successes. This article is intended to fill this gap.

Keywords: 19th century; Department of Pharmacology; history; Medico-Surgical Academy; scientific development.

To cite this article:
Shabanov PD. Department of Pharmacology at the Imperial Medical and Surgical Academy: The first 100 years (1798–1898). *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):23–39. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321614

Received: 09.02.2023 **Accepted:** 25.02.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

В 2023 г. исполняется 225 лет создания Императорской Медико-хирургической академии. В числе первых 7 кафедр при организации академии был выделен курс «Materia medica», объединявший в то время фармацию, фармакогнозию и фармакологию. Последняя основывалась на принципах использования прежде всего натуропатических средств растительного, животного и минерального происхождения [1]. Безусловно, доминировало использование растительного сырья, поэтому при преподавании «материи медики», основное место уделяли изучению свойств лекарственных растений. При академии был разбит ботанический сад, где студенты (слушатели) сажали лекарственные растения, ухаживали за ними, собирали и получали из них сырье для приготовления лекарств. Это продолжалось фактически до второй половины XIX в., когда стало формироваться экспериментальное направление в фармакологии. Стараниями Р. Бухгейма в Тартуском (Юрьевском) университете (1847) и, позже, О.В. Забелина в Медико-хирургической академии (1868) были учреждены первые экспериментальные фармакологические лаборатории, где стали испытывать на животных и описывать действие лекарственных веществ. Это позволило частично выбраковать как вредные или бесполезные значительное число лекарственных препаратов, входящих в фармакопеи того времени. Часть из этих материалов была опубликована к 100-летию Военно-медицинской академии [2]. Однако работы, выполненные на кафедре фармакологии в XIX в., по сути, подробно никто не анализировал, большей частью лишь упоминали персоналии лиц, ее возглавлявших и их конкретные, прежде всего педагогические, успехи в юбилейных изданиях академии. Поэтому мы решили дать историографический срез развития кафедры фармакологии Военно-медицинской академии в связи с развитием медицинской науки и социальными преобразованиями общества в конкретные исторические периоды (конец XVIII — первая половина XIX в., вторая половина XIX века — начало XX в., советский период, конец XX в., перспективы развития в XXI в.). Эти периоды существенно отличаются друг от друга не только историческими событиями, но и концептуальными построениями научной мысли своего времени. Первая из серии статей посвящена периоду 1798–1898 гг., охватывающему 100-летнюю историю кафедры фармакологии.

Для того чтобы описываемые в статье исторические и научные сведения легче воспринимались, приведем основные вехи развития кафедры фармакологии Военно-медицинской академии (табл. 1) и даты руководства кафедрой заведующими (табл. 2).

Таблица 1. Исторические вехи развития кафедры фармакологии в 1798–1898 гг.

Table 1. Historical milestones in the development of the Department of Pharmacology, 1798–1898

Название кафедры, изменения названия и структуры	Дата постановления, приказ
Ботаники и «материи медики» (последняя включала фармацию, фармакогнозию и фармакологию)	Штат МХА, 1798
Общей терапии и «материи медика» (преподавание «материи медика» и рецептуры соединено с преподаванием общей терапии)	Штат МХА, 1806
Ботаники и фармакологии	Штат, устав МХА от 28.06.1808
Фармакологии с рецептурой и общей терапией	Штат МХА, 1829
Ботаники, фармакологии и рецептуры с токсикологией	Штат МХА, 1838
Фармакологии и рецептуры (с курсом накожных болезней до 1867 г.)	Штат МХА, 1851
Фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах (бальнеотерапией)	Штат МХА, 1876 (до 1914)

Примечание. МХА — Медико-хирургическая академия (название академии до 1881 г.).

Исторические предпосылки возникновения Медико-хирургической академии (XVIII в.). Materia medica как врачебная дисциплина

Как упоминалось выше, кафедра фармакологии Военно-медицинской академии относится к числу исторических, поскольку она под названием «Materia medica» входила в число первых 7 кафедр при учреждении в 1798 г. Медико-хирургической академии (переименованной в 1881 г. в Военно-медицинскую академию).

Таблица 2. Руководители кафедры фармакологии в 1798–1898 гг.

Table 2. Heads of the Department of Pharmacology in 1798–1898

Фамилия, имя, отчество	Годы жизни	Годы руководства
Рингебройг Иоганн Христиан	1754–1802	1799–1801
Смеловский Тимофей Андреевич	1772–1815	1802–1808
Стефан Фридрих Христианович	1757–1814	1808
Рудольф Иоганн-Генрих	1754–1809	1808–1809
Петров Язон Васильевич	1780–1823	1809–1823
Нелюбин Александр Петрович	1795–1858	1824–1829
Калинский-Гелита Осип Федорович	1792–1858	1829–1833
Спасский Иван Тимофеевич	1795–1861	1833–1838
Горянинов Павел Федорович	1796–1865	1838–1851
Куллаковский Генрих Казимирович	1802–1871	1851–1867
Забелин Осип Викентьевич	1834–1875	1868–1875
Сущинский Петр Петрович	1842–1894	1876–1889
Павлов Иван Петрович	1949–1936	1890–1895
Костюрин Степан Дмитриевич	1853–1898	1895–1898

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321614

Точнее, «материю медику» начали преподавать в числе первых 7 дисциплин, поскольку в конце XVIII — начале XIX в. такого понятия, как «кафедра», в Медико-хирургической академии не существовало. Медико-хирургическая академия возникла на базе Санкт-Петербургского врачебного училища при его слиянии с Кронштадтским врачебным училищем. При этом был сохранен преподавательский состав, и первоначально (до 1808–1809 гг.) обучение в академии велось по программе и учебным планам указанных врачебных (медико-хирургических) училищ. Фактически учреждение Медико-хирургической академии ознаменовалось постройкой нового здания (в настоящее время в нем располагается управление академии) по специальному указу императора Павла I. Врачебные училища, в свою очередь, были созданы на базе лекарских (госпитальных) или медико-хирургических школ, существовавших при Санкт-Петербургском сухопутном и военно-морских (адмиралтейских) госпиталях Санкт-Петербурга и Кронштадта. Врачебное училище в Санкт-Петербурге возникло путем слияния лекарских школ при сухопутном и адмиралтейском госпиталях Санкт-Петербурга.

Важно отметить, что с момента образования лекарских (госпитальных) школ в 1735 г. по сути ведет начало система не только военно-медицинского, но и вообще медицинского образования в России, поскольку медицинский факультет Московского университета возник позже (1755) и внес в XVIII в. значительно меньший вклад в подготовку медицинских кадров. Известны, например, годы, когда на факультете был всего один обучающийся. В то же время в лекарских (госпитальных) школах, а затем и врачебных училищах шла постоянная и плодотворная подготовка отечественных врачей (лекарей), которые поначалу проходили стажировку за границей для получения докторского диплома, а затем дипломы стали выдаваться в России по завершении обучения. Благодаря тому, что, в отличие от западноевропейских университетов, госпитальные школы и врачебные училища обеспечивали выпускникам не только теоретическую, но и хорошую практическую подготовку, отечественные дипломы стали цениться даже выше иностранных. Свидетельством этому является тот факт, что врачи, приезжавшие в Россию из-за границы, должны были сдавать специальный экзамен для получения права на практическую деятельность в Российском государстве. В госпитальных школах и врачебных училищах работали лучшие в России специалисты — врачи, а также преподаватели, в том числе и «материи медики». В связи с этим представляется целесообразным кратко описать, как осуществлялось тогда преподавание данной дисциплины.

«Материя медика» в XVIII в. кроме фармакологии включала также фармакогнозию (науку о лекарственном сырье растительного и животного происхождения) и фармацию (науку об изготовлении лекарств). Часто «материя медика» преподавалась совместно с ботаникой и химией, что было обусловлено растительным происхождением большинства медикаментов того времени и необходимостью для врача, особенно в военно-полевых условиях, самому готовить многие лекарства из доступного местного сырья. Поначалу специальные преподаватели каких-либо дисциплин в госпитальных школах не были предусмотрены. Обучение велось в ходе практической деятельности врачей и аптекарей госпиталей, в частности, обязанности преподавания «материи медики» вменялись главному доктору и аптекарю. В инструкции 1735 г. предписывалось, «...чтобы аптекарь хирургическим ученикам медицинскую материю, место, где надлежащие к тому вещи растут, натуру их и составляемые из оной надлежащие медикаменты, особливо те, которые про армию и во флот отпускаются, тщательно демонстрировал и их приуготовление показывал, також учеников в фармацевтических лабарациях навыкал». Главному же доктору на регулярных разборах «толковать о всех членах и о болезнях и о лекарствах, пристойных к тем болезням» [3].

Первым и поначалу единственным специально назначенным преподавателем всех важнейших изучаемых дисциплин «материи медики» стал профессор И.Ф. Шрейбер в 1742 г. Он был обязан обучать в госпиталях учеников и подлекарей ежедневно по 2 часа не только теоретической и практической хирургии, но и «материи медика». В «Инструкции профессору хирургии в обоих Санкт-Петербургских госпиталях доктору И.Ф. Шрейберу» предписывалось: «профессору же хирургии показывать в саду растущие официнальные травы, когда время года то допустит... и толковать композиции, порции и действия тех медикаментов, кои по ординарному каталогу в полковые ящики и про адмиралтейство отпускаются».

Положение с преподаванием «материи медики» улучшилось после введения в штат госпиталей в 1754 г. должности младшего доктора, одной из главных обязанностей которого стало преподавание этого предмета, а также благодаря принятию твердой учебной программы с введением системы постоянных экзаменов, на которых в соответствии с инструкцией обязательно должно было проверяться знание «материи медики»: «При вопросах о внутренних и наружных обыкновенных болезнях спрашивать... о потребных лекарствах, о силе, действии, составлении и пропорции в составлении их и сколько часто когда давать должно и сколько какого лекарства особенно продозировать надлежит». В соответствии с принятой программой 7-летнего обучения «материя медика» преподавалась в основном в течение первых 2 лет. В последующем знание фармакологии укреплялось при изучении внутренних болезней.

В процессе преподавания «материи медики», как и других предметов, большое внимание уделялось индивидуальной практической работе, в частности, для обучения фармации ученики по двое прикреплялись на месяц к аптеке. Все более высоким становился и теоретический уровень преподавания. Учащиеся хирургических школ обеспечивались лучшими европейскими университетскими учебниками по «материи медике» того

времени. Так, известнейший учебник «Материя медика» К. Бургава был отпечатан в Кенигсберге по специальному заказу для госпитальных школ, и его продавали учащимся по невысокой цене или даже выдавали бесплатно неимущим ученикам. Позднее использовался учебник «Материя медика» знаменитого К. Линнея.

Совершенствование преподавания «материи медики» в Санкт-Петербургских госпитальных школах во второй половине XVIII в. связано с именами известных русских врачей и деятелей науки: Ф.Т. Тихорского, Н.К. Карпинского, Г.Ф. Соболевского, М.М. Тереховского и Н. М. Максимовича-Амбодика.

Первым русским преподавателем «материи медики» стал в 1765 г. Фома Тимофеевич Тихорский. Сын священника, он закончил курс обучения в школе при Санкт-Петербургском адмиралтейском госпитале, был произведен в лекари и в числе лучших выпускников направлен за казенный счет в Лейденский университет (Голландия) для усовершенствования знаний. Получив в Лейдене докторский диплом и вернувшись в Россию, Ф.Т. Тихорский был определен на службу преподавателем «материи медики» обоих Санкт-Петербургских госпиталей. Ему было поручено проводить обучение данной дисциплине не менее 4 раз в неделю на русском языке. Впоследствии (1767) Ф.Т. Тихорский, «более имевший склонность к практике медической», перешел на лечебную работу и занимал, в частности, должность главного доктора (начальника по современным понятиям) сухопутного госпиталя, на которой принес большую пользу отечественной медицине.

Существенное повышение уровня обучения «материи медики» и ботаники началось с 1775 г., когда к преподаванию этих предметов приступил Григорий Федорович Соболевский, прошедший сложный путь от певчего в Москве и ученика Троице-Сергиевой семинарии до профессора Санкт-Петербургского врачебного училища. Выпускник школы при Санкт-Петербургском сухопутном госпитале, он после стажировки в Париже и Лейдене и получения докторского диплома был назначен «лекционным доктором» в обоих Санкт-Петербургских госпиталях.

Г.Ф. Соболевский принял также заведование Санкт-Петербургским ботаническим садом, где регулярно проводил практические занятия, которым придавал большое значение. Обосновывая значимость практических занятий в своем рапорте, он писал, что «для демонстрации как ботаники, так и материи медики потребны разные объекты, без которых не можно ясно оных наук разуметь». Выдающиеся труды в области ботаники, в частности двухтомная «Санктпетербургская флора» — результат 24-летних исследований, — сделали имя Г.Ф. Соболевского знаменитым. Результаты его работ оказались важными для замены иностранного лекарственного сырья отечественным.

Преемником Г.Ф. Соболевского в госпитальных школах и Ботаническом саду стал Мартын Матвеевич Тереховский, также выпускник школы при Санкт-Петербургском сухопутном госпитале. За свой счет в 1770–1775 гг. он прошел усовершенствование в науках за границей, в Страсбурге, и получил докторский диплом. В 1782 г. он принял у Г.Ф. Соболевского преподавание ботаники и «материи медики», а в 1786 г. занял должность профессора ботаники, «материи медики» и химии Санкт-Петербургского врачебного училища. Наиболее значительным научным трудом М.М. Тереховского является классический каталог Санкт-Петербургского ботанического сада. Была известна и написанная М.М. Тереховским для популяризации знаний о лекарственных растениях поэма в стихах «Польза, которую растения смертным приносят».

«Материю медику» также некоторое время преподавал известнейший акушер и специалист по лекарственным растениям Нестор Максимович Максимович-Амбодик, опубликовавший 4-томное руководство по фитотерапии «Врачебное веществословие или описание целительных растений». В нем описаны 123 лекарственных растения, которые, по словам автора, «самонужнейшими и для сохранения здоровья наиполезнейшими почитаются». Н.М. Максимович-Амбодик был противником широко практиковавшегося в то время использования многокомпонентных лекарственных составов, в большинстве случаев не имевших научного и даже чисто практического обоснования. Считая, что лечение должно осуществляться в соответствии с реальными закономерностями, определяющими течение болезни и процесс выздоровления, он писал в своем руководстве: «Чем короче будут все врачебные предписания, тем менее многословны будут аптекарские лекарственные составы, чем больше с природой согласно будет врачевание приключающихся человеческому роду болезней, тем больших успехов от врачебной науки и вящей пользы от употребляемых лекарств впредь ожидать можно». Н.М. Максимович-Амбодик занимает особое место в ряду отечественных деятелей науки и практической медицины. Блестящий самородок, мало оцененный на Родине, умерший практически в нищете, он, как теперь совершенно ясно, входил в плеяду самых выдающихся европейских ученых того времени.

Еще до первых экспериментальных исследований, проведенных в Европе уже в XIX столетии, Н.М. Максимович-Амбодик указывал на необходимость изучения действия лекарственных средств на животных, а за полтора века до реального выделения клинической фармакологии как самостоятельной дисциплины подчеркивал целесообразность проведения испытаний фармакологических препаратов на здоровых людях до их применения у больных.

Около 10 лет преподавал в госпитальных школах, а затем во врачебном училище «материю медику» Никон Карпович Карпинский, известный анатом, с 1786 г. профессор анатомии, физиологии и хирургии. Огромной заслугой Н.К. Карпинского было издание в 1778 г. подготовленной под его руководством первой общегосударственной фармакопеи (Pharmacopoea Rossica), впоследствии неоднократно переиздававшейся. По сравнению

с западноевропейскими фармакопеями она носила самобытный характер и имела существенные преимущества в систематизации. В ней были представлены в основном отечественные лекарственные средства (82 % наименований из 408) и даны их русские названия. Многие препараты, на практике не оказавшиеся эффективными, а также нерациональные лекарственные формы в фармакопею не вошли. В предисловии к Pharmacopoea Rossica говорится: «Медицинская коллегия, сочиня сию книгу, назвала Российскою Диспензаториею не только по изданию ея в России, как по означению в ней многих известных целительных растений, кои производит земля обширныя и великия Российския Империи, с показанием мест имян Российских под какими они известны тех стран обитателям» [2]. В 1782 г. Pharmacopoea Rossica была переиздана, а в 1798 г. вышло ее значительно переработанное издание. В него, помимо перечисления источников лекарственного сырья и простых и сложных прописей, как и в первом издании, были включены также сведения о вкусе и запахе препаратов, действии их на организм, показаниях к применению и дозах.

Таким образом, данное издание фармакопеи включало в себя по существу и руководство по фармакологии. Издание имело специальное дополнение на русском языке: «Общие правила, означающие время в которое врачебные произрастания, более целительными своими силами изобилующие, собирать должно, так же способ их приготовления и хранения». В 1802 г. Pharmacopoea Rossica была полностью переведена на русский язык и издана под названием «Фармакопея Российская или аптека».

Еще ранее первого издания Pharmacopoea Rossica была опубликована в 1765 г. также оригинальная Военная фармакопея (Pharmacopoea Castrensis Rossica), «содержащая наименования и описание лекарств, находящихся в ящиках хирургов» и составленная под руководством П.З. Кондоиди. Военная фармакопея содержала перечень медикаментов в основном отечественного происхождения (80 %), их прописи, наставление на русском и немецком языках, как и при каких болезнях применять отдельные лекарства, а также описание нескольких медицинских инструментов. В специальном указе Медицинской коллегии говорилось, что фармакопея составлена таким образом, «дабы потребные воинским командам и людям медикаменты и прочие вещи отпускаемы были без излишества, сообразуясь настоящей нужде и прямому их действию и избегая колико можно употребления дорогих вещей, особливо же иностранных». В дальнейшем Военная фармакопея издавалась как дополнение к Pharmacopoea Rossica. Кроме того, в 1797 г. была опубликована «Фармакология, или описание лекарств для Императорских Российских сухопутных войск» И. Еллизена.

В 1783 г. была издана первая Военно-морская фармакопея под названием «Аптека для Российского флота, или роспись всем нужным лекарствам, коих по рангу корабля до шести месяцев вояжа в корабельном ящике иметь должно, рассмотрена и апробирована Государственной Медицинской Коллегией; ящик изобретен и роспись сочинена надворным советником и флота Доктором Андреем Бахерахтом». Автор этой фармакопеи А.Г. Бахерахт, иностранец по происхождению, родился и всю жизнь прожил в России и фармакопею написал на русском языке. Одновременно вышел перевод Военно-морской фармакопеи отдельной книгой на латинском языке (Pharmacopoea Navalis Rossica).

Существенный вклад в преподавание «материи медики» в Санкт-Петербургском врачебном училище внесли и работавшие в нем химики. Так, выдающийся химик академик В.М. Севергин подготовил и издал первое в России руководство по фармацевтическому анализу «Способ испытывать чистоту и неподложность химических произведений лекарственных» (1800).

Таким образом, теоретический уровень преподавания «материи медики» в госпитальных школах, а затем и во врачебном училище был наиболее высоким в России и не уступал европейскому, о чем свидетельствует, в частности, переиздание Российской фармакопеи в Лейпциге даже в 1830 г. Большое значение при преподавании этого предмета придавалось обучению практическим навыкам, отсутствовавшему в западноевропейских университетах.

Крупная реорганизация учебного процесса, в том числе и преподавания «материи медики», состоялась во врачебных училищах в 1795 г., когда в соответствии с «Предварительным постановлением о должностях учащих и учащихся...» Медицинской коллегией был установлен 5-летний срок обучения с преподаванием ботаники в течение первых 3 лет, а «материи медика» — второго года учебы. Тогда же в штате вместо одного профессора ботаники, «материи медики» и химии были введены должности двух профессоров: «материи медики» и рецептуры, а также химии и ботаники.

Таким образом, в отношении преподавания «материи медики» Медико-хирургическая академия непосредственно ведет свою родословную от госпитальных школ и врачебных училищ XVIII в.

Следует подчеркнуть, что до 1835 г. понятия «кафедра» в Медико-хирургической академии не существовало — выделялись дисциплины, которым обучали ординарные (штатные) профессора или замещающие их экстраординарные профессора. Им назначали помощников — адъюнктов (адъюнкт-профессоров). Нередко профессора преподавали несколько дисциплин, что иногда затрудняет исторический анализ.

СТАНОВЛЕНИЕ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ (1798–1809)

Первым профессором «материи медики» при преобразовании врачебных училищ в Медико-хирургическую академию стал Карл (Иоганн Христиан) Рингебройг, или, как его называли в России, Иоган Христианович

Рингебройг (1754–1802). Он занял эту должность отчасти случайно, поскольку на нее планировалось назначить Г.Ф. Соболевского. К сожалению, Г.Ф. Соболевский незадолго до описываемых событий подал в отставку по болезни.

И.Х. Рингебройг приехал в Россию из Вестфалии. Обучался в университетах Галле, Геттингена, Йены и получил докторский диплом. В России в 1783 г. после экзамена на право практики поступил на службу в Выборгское наместничество губернским врачом. Затем при преобразовании госпитальных школ во врачебные училища в 1786 г. И.Х. Рингебройг был удостоен профессорского звания и назначен преподавать ботанику, «материю медику» и химию в Кронштадтском врачебном училище. При реорганизации врачебных училищ в Медико-хирургическую академию И.Х. Рингебройг как хороший педагог был назначен преподавать в академии «материю медику» и судебную медицину. Он же по старшинству выслуги на российской государственной службе стал и первым председателем конференции профессоров академии, т. е., по аналогии с современностью, начальником академии. Понимая важность не только преподавания учащимся теоретических знаний по «материи медике», но и приобретения ими практических навыков, в 1801 г. он заявляет, что «учащимся преподается учение о приготовлении лекарств; но необходимо, чтобы они и на самой практике совершенствовались в оном».

Профессор «материи медики и знания писания рецептов» читал вначале краткое описание лекарственных веществ, причем все, как простые, так и сложные, медикаменты показывал слушателям на лекции. Небольшой запас таких медикаментов перешел в академию из Кронштадского врачебного училища и хранился в двух шкафах в химическом театре. Окончив описательную часть, профессор переходил к объяснению действия лекарств, излагал правила написания рецептов и объяснял правила их приготовления.

И.Х. Рингебройг трудился в академии до самой смерти. Его прекрасно характеризует траурная запись в протоколе конференции академии от 11 мая 1802 г.: «…он с неутомимым рвением соблюдал установленный в делах порядок, беспристрастно судил, благоразумно советовал и тако до самого гроба имел неусыпное попечение о благе сея Академии. Он был во всяком отношении добродетелен, человеколюбив, милостив и отменно ласков. Ради всех сих добродетелей сотоварищи его и вся академия сердечно сожалеют о лишении столь достойного мужа» [3].

По смерти И.Х. Рингебройга в 1802 г. «материю медику» стал преподавать Тимофей Андреевич Смеловский (1769–1815), который, кроме того, часто замещал по химии профессора В.М. Севергина и по ботанике профессора Г.Ф. Соболевского, снова поступившего на службу, но ненадолго. Т.А. Смеловский, уроженец Малороссии, учился в Харьковской семинарии, затем окончил Санкт-Петербургскую госпитальную школу, служил врачом в Смоленском драгунском полку. Уже преподавая в академии, в 1808 г. по представлению профессора В.М. Севергина без экзамена получил степень доктора медицины и химии и адъюнкт-профессором химии, а позднее экстраординарного профессора этой же дисциплины. Однако Т.А. Смеловский продолжал преподавать в основном «материю медику», поскольку для преподавания химии и ботаники в академию еще в 1804 г. были приглашены другие специалисты. Среди научного наследия Т.А. Смеловского можно отметить «Философию ботаники (перевод с латинского)» (1806), «Краткое рассмотрение Линеевой системы» (1808), «Описание целительных источников Каширского уезда в дачах Олсуфьева» (1808).

В описываемый период обучение в академии было 4-летним; «материя медика» преподавалась на втором и третьем годах во все учебные месяцы. Преподавание велось на латинском языке и включало лекции с демонстрацией различных лекарств и изучением правил выписывания рецептов, а также занятия на госпитальном огороде по изучению лекарственных растений. Демонстрационные медикаменты хранились в специальном кабинете «материи медики». Указывалось, что «при кафедре должно быть собрание лекарственных средств с подписями и без них и профессор [должен] учить убеждаться в доброкачественности препаратов».

В 1805–1806 гг. ректором Медико-хирургической академии лейб-медиком Иоганом Петером Франком был подготовлен план реорганизации академии, в котором, в частности, указывалось, что «…ученики третьего класса одновременно слушают фармакологию, рецептуру, общую и частную терапию. Опять несоответствие! Патология должна предшествовать фармакологии и рецептуре; средства употребляются, когда изучена болезнь, а это возможно лишь после основательного знакомства с физиологией. Фармакологию можно применить с пользой, когда знакома терапия…». Предполагалось, что «профессор общей терапии читает и фармакологию. Первая всегда служит введением ко второй. Ясно, что фармакология приобретает поучительство только тогда, когда отмечает подходящие условия для действия средства».

В 1808–1809 гг. произошла крупная реформа академии. Был разработан и 28 июля 1808 г. утвержден новый устав, приравнявший Медико-хирургическую академию к Академии наук. Автор устава, действительный статский советник лейб-хирург Яков Васильевич Вилье, был назначен президентом академии, которая получила статус Императорской. 27 августа 1809 г. Александр I торжественно открыл Императорскую Медико-хирургическую академию и принял звание «почетного члена академии» (рис. 1).

В результате реформы из «материи медики» были выделены как самостоятельные дисциплины «фармакология», «наставление писать рецепты» и «фармацевтические науки». В составе академии образованы также

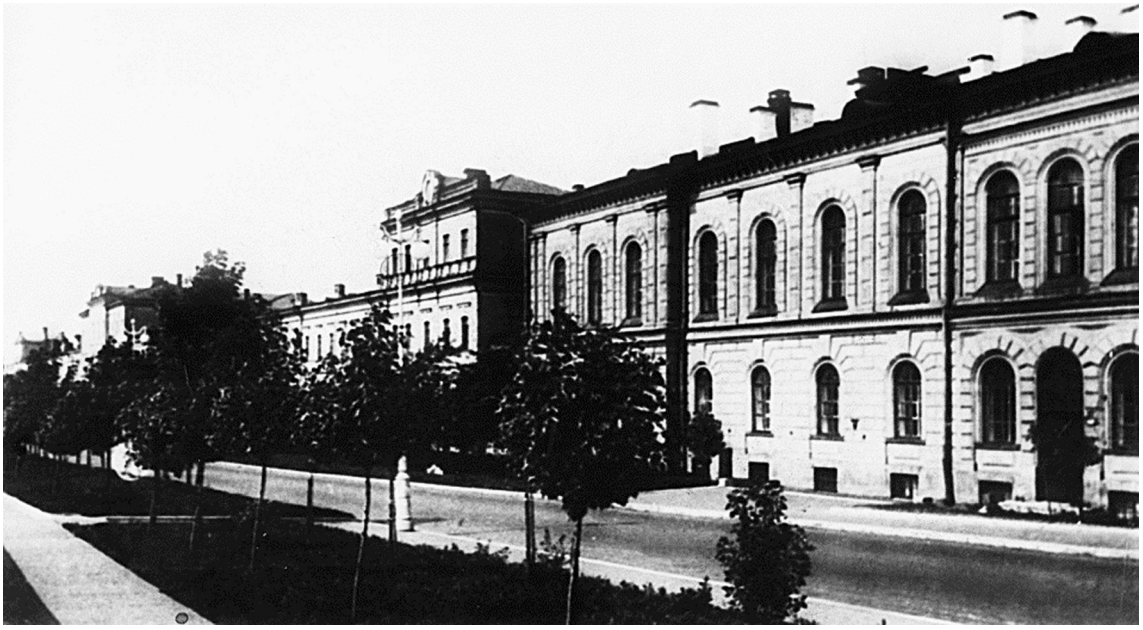

Рис. 1. Здание Естественнонаучного института, где располагалась кафедра фармакологии до 1926 г.
Fig. 1. Building of the Natural Science Institute where the Department of Pharmacology was located until 1926

ветеринарное и фармацевтическое училища. В ветеринарном училище преподавали «зоофармакологию». Это происходило на втором году обучения, как и преподавание фармакологии в фармацевтическом училище. На основном же медицинском потоке фармакологию преподавали на третьем году 4-летнего обучения. Преподавание данной дисциплины в последующие годы осуществлялось обычно совместно с «наставлением писать рецепты» (т. е. с общей рецептурой) и ботаникой.

С 1808 г. фармакологию и ботанику преподавал профессор Фридрих Христианович (Фридрих Христиан) Стефан, саксонец, получивший докторский диплом в Лейпцигском университете. После экзамена на право практики в России служил дивизионным доктором, затем был назначен профессором ботаники, «материи медики» и химии в Московскую медико-хирургическую академию, основанную параллельно Санкт-Петербургской и просуществовавшую несколько лет. В 1804 г. Ф.Х. Стефан был переведен в Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию для преподавания ботаники.

После него в 1808 г. профессором ботаники и фармакологии стал Иоган Генрихович (Иоган Генрих) Рудольф, учившийся и получивший диплом в Йенском университете. Он планировал принять участие в научной экспедиции Академии наук на Кавказ, но по болезни опоздал. После получения по экзамену права практики в России поначалу был определен доктором в Рождественский госпиталь, а затем назначен профессором хирургии в Калинкинский хирургический институт (недолго существовавший и созданный специально для работы в нем иностранцев). В Медико-хирургической академии помимо преподавания ботаники и фармакологии И.Г. Рудольф читал лекции по патологии и терапии вместо профессора К.Ф. Удена на немецком отделении, образованном после реформы академии. На И.Г. Рудольфа возлагалось и временное заведование ботаническим садом.

После смерти И.Г. Рудольфа в 1809 г. преподавать ботанику и фармакологию стал Язон Васильевич Петров (1780–1823), занявший эту должность курьезным, по современным понятиям, образом. Он по окончании Санкт-Петербургской медико-хирургической академии и 3-летней заграничной стажировки за казенный счет служил адъюнкт-профессором анатомии и физиологии, а также помощником инспектора студентов академии. В своем прошении в конференцию Медико-хирургической академии он писал: «Чувствуя вредное влияние анатомии на слабое мое здоровье, которое может быть в скором времени принудило бы меня оставить Академию, и желая быть и впредь оной полезным, осмеливаюсь всепокорнейше просить Конференцию поместить меня на открывшуюся вакансию профессора ботаники и фармакологии...». Кроме того, Я.В. Петров заведовал ботаническим садом академии, «устроил обмен семенами и растениями между различными садами, завел продажу растений для усиления академических денежных средств».

По свидетельству профессора Г.М. Прозорова, в эти годы «фармакологический кабинет находился при учебных театрах и состоял из собрания разных лекарственных веществ, более растительного царства и некоторых препаратов. Вещи эти некоторые показываются на лекциях, но большая часть раздается и учащимся».

Среди научных трудов Я.В. Петрова можно выделить «Каталог растений ботанического сада Санкт-Петербургской Медико-Хирургической Академии на латинском языке» (1816) и «Физиологию или науку о естестве

человеческом, перевод с немецкого Прохаски» (вместе с Д. Веланским, 1822).

С 1824 по 1829 г. фармакологию по совместительству преподавал Александр Петрович Нелюбин (1785–1858), в основном преподававший фармацию (с 1812 по 1844 г.). Он родился 26 августа (по старому стилю) 1785 г. в г. Вятке в небогатой купеческой семье. После получения аптекарского образования в 1808 г. был назначен провизором при ветеринарном училище Медико-хирургической академии (рис. 2). Одновременно с этим с разрешения конференции академии А.П. Нелюбин приступил к изучению курса медицинских наук. Окончил академию в 1812 г. с золотой медалью и был оставлен конференцией академии в должности адъюнкт-профессора кафедры фармации. В 1815 г. ему было поручено исполнение обязанностей ординарного профессора фармации, а с 1821 г. он был утвержден ординарным профессором фармации. В 1817–1830 гг. занимал должность городского акушера Санкт-Петербурга. В 1821 г. защитил докторскую диссертацию о составе аммиака (Tractatus de origine et generatione in natura, atque artificiali compositione ammonnio, nec non veris constitutionis illius partibus, per novissima experimenta comprobatis Petrop., 1821). В 1823 г. был командирован для исследования Кавказских минеральных вод, сделал подробный анализ практически всех главных источников, а также вел метеорологические наблюдения и привел список растений, встречающихся в данном районе. Нумерация источников Ессентукской группы А.П. Нелюбина сохранилась до сих пор. В 1825 г. занимался химическим анализом метеоритов, выпавших в Оренбургской губернии. В 1826 г. проводил изучение минеральных вод Полюстрово, а в 1836 г. — Старой Руссы, Курляндии, Быково. В 1838 г. утвержден в звании заслуженного ординарного профессора Медико-хирургической академии и занимал должность президента академии с декабря 1838 по февраль 1839 г. В 1844 г. за выслугу свыше 35 лет уволен с преподавательской службы.

В преподавании фармакологии при А.П. Нелюбине «... повеяло новым духом, повеяло тем направлением, которое выразилось в то время главным образом в трудах Мажанди, положивших основание новому взгляду на медицину вообще и указавших, что и „Материя медика“ должна идти по новому пути химического анализа лекарств и эксперимента на животных и на людях; что „фармакология“ не должна быть только придатком к какому-либо другому предмету, а должна быть составляющим связующее звено между естественными науками и медицинскими прикладными».

Среди оставленного А.П. Нелюбиным научного наследия выделяются 2 крупных труда: «Фармакография или химико-фармацевтическое и фармако-динамическое изложение приготовления и употребления новейших лекарств» в 3 томах (1840) и «Полное историческое, медико-топографическое, физико-химическое и врачебное описание Кавказских минеральных вод» в 2 томах (1825).

Рис. 2. Александр Петрович Нелюбин (возглавлял кафедру в 1824–1829 гг.)

Fig. 2. Alexander P. Nelyubin (he was the head of the chair in 1824–1829)

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ В XIX В.

После А.П. Нелюбина с 1829 по 1833 г. фармакологию преподавал Осип Федорович Калинский-Гелита (1792–1858). Он родился в 1792 г. в селе Соловьевском Радомысловского повета Киевской губернии в семье дьячка. После окончания Киевской духовной академии (1813) поступил в Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1817 г. После специализации в «офтальмиатрии» за рубежом в течение 1821–1822 гг. преподавал в качестве адъюнкт-профессора окулистику в Медико-хирургической академии, а затем (с сентября 1829 г.) в звании ординарного профессора фармакологию и курс накожных болезней. В последующем был экстраординарным профессором общей и частной терапии. Несмотря на многообразные занятия в академии, О.Ф. Калинский-Гелита опубликовал довольно много статей, относящихся к фармакологии, главным образом в «Военно-медицинском журнале», редактором которого он был, и издал руководство по рецептуре «Рецептура или наставление сочинять правильные рецепты и прописывать лекарства, для руководства студентов Императорской Медико-Хирургической Академии» (1832). Уволен из Медико-хирургической академии в 1844 г.

С 1833 по 1838 г. фармакологию и общую терапию преподавал Иван Тимофеевич Спасский (1795–1861). Он родился в 1795 г. в семье купца. Получив первоначальное образование, поступил в Харьковский университет, но в 1811 г. перевелся в Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1815 г. с золотой медалью. За успехи в учебе он был оставлен в должности

Рис. 3. Павел Федорович Горянинов (возглавлял кафедру в 1838–1851 гг.)

Fig. 3. Pavel F. Goryaninov (headed a chair in 1838–1851)

Рис. 4. Генрих Казимирович Куллаковский (возглавлял кафедру в 1851–1867 гг.)

Fig. 4. Henry K. Kullakovskii (headed the department in 1851–1867)

Рис. 5. Осип Викентьевич Забелин (возглавлял кафедру в 1867–1875 гг.)

Fig. 5. Osip V. Zabelin (headed the department in 1867–1875)

адъюнкта при кафедре судебной медицины. В январе 1818 г. И.Т. Спасский по Высочайшему повелению командирован за границу для «ученых занятий». По возвращении в 1822 г. определен адъюнкт-профессором минералогии и зоологии, а в 1827 г. — ординарным профессором этой дисциплины. В 1824 г. он защитил диссертацию на степень доктора медицины — первую гельминтологическую диссертацию, выполненную в академии. В 1833 г. он был назначен ординарным профессором фармакологии с рецептурой и общей терапией и занимал эту должность до увольнения в отставку в 1838 г. Такое назначение было не случайным, поскольку И.Т. Спасский был приверженцем зарождающегося в стенах академии экспериментального направления в фармакологии, которое заложил А.П. Нелюбин. Он был прекрасным лектором, врачом-энциклопедистом. Заслуженный профессор академии, лейб-медик Н.Ф. Здекауэр вспоминал: «Фармакологию на 3-м курсе читал заслуженный профессор И.Т. Спасский, владеющий даром слова, многосторонне образованный ученый и хороший латинист. Он к своим лекциям примешивал много изречений из древних классиков; но и много, хотя разбросанных, сведений из физиологии, патологии и терапии». В этот период, по свидетельству профессоров П.П. Сущинского и С.Д. Костюрина [2], «руководствами для студентов по фармации и фармакологии служили: Pharmocoroea castrensis Вилье, которая по окончании курса отбиралась; Гана о наружных лекарствах перев. Виноградова; фармакография Нелюбина; фармакология Зобернгейма; Systema pharmacodinamicum Горянинова; а по рецептуре сочинение, вышеуказанное Калинского».

Некоторое время И.Т. Спасский занимал должности городского акушера и ординатора Морского госпиталя, служил врачом при Департаменте народного просвещения и как домашний врач неоднократно лечил А.С. Пушкина и членов его семьи. В 1836 г. И.Т. Спасскому было присвоено звание заслуженного профессора Медико-хирургической академии.

С 1838 по 1851 г. кафедрой ботаники, фармакологии и рецептуры с токсикологией заведовал профессор Павел Федорович Горянинов (1796–1865) — сотрудник и ученик А.П. Нелюбина, состоявший при нем адъюнктом (рис. 3). Он родился в 1796 г. в г. Могилеве в купеческой семье. Учился в Могилевском иезуитском коллегиуме, работал в аптеке. В 1817 г. поступил в Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1821 г. с золотой медалью. В 1825 г. был определен адъюнкт-профессором ботаники и фармакологии к профессору А.П. Нелюбину, преподавал ботанику. В 1834 г. Министерство внутренних дел удостоило П.Ф. Горяинова без экзамена степенью доктора медицины и хирургии. С 1836 г. — экстраординарный, а с 1838 г. — ординарный профессор фармакологии. В 1847 г. удостоен звания заслуженного профессора Медико-хирургической академии. В 1851 г. уволен из академии, оставшись совещательным членом Медицинского совета Министерства внутренних дел.

Преподавание фармакологии в этот период велось в том же направлении, что и при А.П. Нелюбине. Об этом свидетельствуют оставленные П.Ф. Горяниновым труды, в числе которых следует отметить «Учебник фармакологии для фельдшерских школ гражданского ведомства» (1836), «Фармакологические записки (для студентов)» в 2 частях (1842), «Фармакодинамика или учение о действии и употреблении врачебных средств» в 2 томах (1850–1853) и др. В «Фармакодинамике» П.Ф. Горянинов изложил материал по строгой системе, считая, что «систематическое расположение градиентов материи медики и общий очерк

всех свойств весьма облегчает излагаемую нами науку». Он первый сделал попытку классифицировать врачебные средства с учетом их терапевтического действия на ткани и больной организм в целом.

С 1851 по 1867 г. кафедру фармакологии и рецептуры (с курсом накожных болезней) возглавлял Генрих Казимирович Куллаковский (1802–1871). Он родился в 1802 г. в Минской губернии в дворянской католической семье. Учился в Минской гимназии, затем поступил на медицинский факультет Виленской медико-хирургической академии, который окончил в 1837 г. В степени лекаря был оставлен помощником прозектора и ординатором терапевтической клиники, а также исполняющим должность помощника инспектора студентов. В 1842 г. назначен адъюнкт-профессором терапевтической клиники по отделу кожных болезней и сифилиса Санкт-Петербургской медико-хирургической академии (рис. 4). Читал также лекции по психиатрии. В 1851 г. назначен ординарным профессором фармакологии. До конца жизни состоял старшим врачом Главного общества железных дорог.

Лекции профессор Г.К. Куллаковский читал на латинском языке. Слушатели должны были на экзамене отвечать также на латинском языке. Лекции представляли собой род фармакопеи с добавлением теоретических указаний об употреблении лекарств и краткой рецептуры. В 1856 г. вышло литографированное издание лекций Г.Н. Куллаковского под названием «Adnotationes Pharmacologiae ex praelectionibus constriptae».

С 1868 по 1875 г. кафедрой заведовал профессор Осип (Иосиф) Викентьевич Забелин (1834–1875). Он родился в Витебской губернии. В 1854 г. окончил Полоцкую духовную семинарию и поступил в Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию казенным студентом. Окончил академию в 1859 г. с золотой медалью. Был оставлен при академии для дальнейшего усовершенствования в науках на 3 года в тогдашнем Профессорском институте. За эти 3 года он прошел хорошую школу, работал в химической лаборатории Н.Н. Зинина и клинике С.П. Боткина (рис. 5).

В 1861 г. защитил докторскую диссертацию на тему «О действии лимоннокислого кофеина на животный организм» и стал доцентом фармакологии, читал лекции студентам 3-го курса. В 1862 г. был командирован на 2 года за границу для усовершенствования знаний. В 1866 г. избран адъюнкт-профессором, а в 1868 г. — ординарным профессором по кафедре фармакологии и рецептуры (с курсом накожных болезней).

При избрании О.В. Забелина ординарным профессором в 1868 г. в протоколе конференции академии было записано: «...Забелин, обладая несомненными преподавательскими способностями, сумел возбудить в студентах и врачах потребность самостоятельного труда в науке и удовлетворяет современным требованиям академического преподавания».

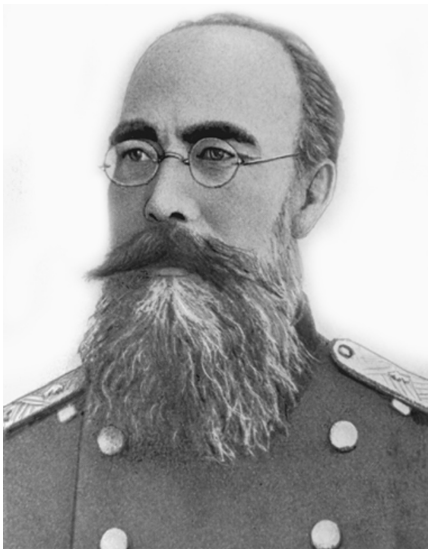

Рис. 6. Петр Петрович Сущинский (возглавлял кафедру в 1876–1889 гг.)

Fig. 6. Peter P. Suschinsky (headed a chair in 1876–1889)

Огромной заслугой О.В. Забелина стало устройство на кафедре фармакологической лаборатории. Основным ее предназначением стало «служить путем физико-химических экспериментальных исследований связующим звеном между науками естественными и прикладными медицинскими». Эта лаборатория вскоре заявила о своем существовании целым рядом экспериментальных работ, большинство которых составило основу для докторских диссертаций соискателей, трудившихся под руководством О.В. Забелина («О влиянии солянокислого хинина на температуру животных и количество мочевины в моче» Я. Соколова, «К фармакологии спорыньи и действии ее на молоко» М. Погребинского и др.).

В 1870–1874 гг. О.В. Забелин издавал «Журнал для нормальной и патологической гистологии, фармакологии и клинической медицины». В 1874 г. он начал издавать более специализированный журнал «Современный лечебник», в котором кроме работ, выходивших из его лаборатории, и рефератов о выдающихся исследованиях по фармакологии, стал печатать свои лекции. В них он сообщал только о лекарствах, изученных в эксперименте. Издание лекций О.В. Забелин закончить не успел ввиду ранней, на 41-м году, смерти от рака.

С 1876 по 1889 г. кафедру возглавлял профессор Петр Петрович Сущинский (1842–1894) — ученик известного фармаколога А.А. Соколовского, профессора Московского университета (рис. 6).

П.П. Сущинский родился в 1842 г. в г. Тамбове в дворянской семье. Первоначальное образование получил в 4-й московской гимназии, которую окончил с серебряной медалью. В 1859 г. поступил без экзаменов в Московский университет на медицинский факультет. Будучи студентом 5-го курса, за представленную на конкурс работу был награжден золотой медалью. Окончил университет в 1864 г.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321614

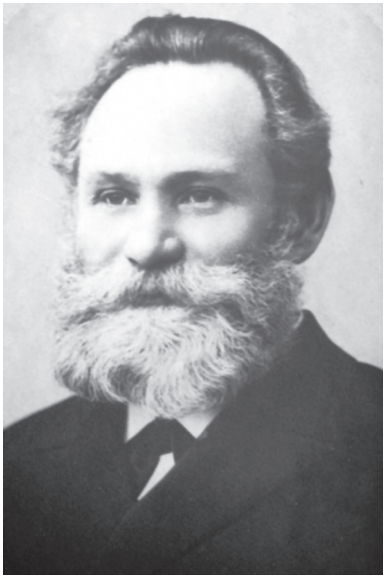

Рис. 7. Иван Петрович Павлов (возглавлял кафедру в 1890–1895 гг.)
Fig. 7. Ivan P. Pavlov (headed a chair in 1890–1895)

в степени лекаря с отличием и в звании уездного врача. В том же году назначен помощником профессора фармакологии А.А. Соколовского и сверхштатным помощником профессора судебной медицины Д.Е. Мине. В 1866 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Смерть от опьянения в судебно-медицинском отношении» и был командирован за границу для подготовки к профессорскому званию. В 1869 г. избран доцентом Московского университета по кафедре токсикологии. В 1871 г. Советом университета Св. Владимира в Киеве избран экстраординарным профессором фармакологии. В 1876 г. перешел в качестве ординарного профессора в Медико-хирургическую академию на кафедру фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах. Преподавал те же предметы на Женских врачебных курсах и зоофармакологию на ветеринарном отделении академии. С 1889 по 1894 г. заведовал Кавказскими минеральными водами в качестве правительственного комиссара.

П.П. Сущинский в своих работах уделял большое внимание экспериментально-физиологическим исследованиям на животных и был сторонником «графического метода» — ко всем вышедшим из его лаборатории работам приложены наглядные графические таблицы. Обобщив результаты исследований, выполненных в фармакологической лаборатории, П.П. Сущинский издал труд «Прибавление о новых лекарственных средствах, по исследованиям, произведенным в Лаборатории Санкт-Петербургской Медико-Хирургической академии, к переводу Лёбиша и Рокитанского» (1877). Фармакологическая лаборатория при П.П. Сущинском была расширена. Появилось еще 2 помещения для экспериментальных исследований. Лаборатория получила в дар от Общества Красного Креста большую коллекцию разных солей хинина, в том числе много очень редких экземпляров, которые были всесторонне изучены. Под руководством П.П. Сущинского в фармакологической лаборатории академии выполнены исследования, имевшие большое значение для практической медицины и послужившие темами для 16 докторских диссертаций. Среди них такие работы, как «Материалы для фармакологии пилокарпина» (С. Попов), «Материалы для фармакологии резорцина» (Е. Васильев), «Материалы для фармакологии йодоформа» (А. Поляков), «О фармакологическом действии натриум-нитрина» (В. Липский), «Материалы к фармакологии гидрохинона» (А. Антаев), «Внутригорловое распыление (интратрахеальная пульверизация) как способ введения лекарств в организм» (А. Модестов) и др.

В 1884 г. П.П. Сущинский был командирован для изучения Кавказских минеральных вод. О результатах исследования им были сделаны доклады в «Обществе охраны народного здравия» и на Первом гидрологическом конгрессе в 1886 г. в Биаррице с демонстрацией составленной им карты минеральных вод всего Кавказа. П.П. Сущинский стремился установить прочную связь между кафедрой фармакологии с учением о минеральных водах в академии и научными исследованиями отечественных минеральных вод на местах.

В Обществе охранения народного здравия в 1883 г. П.П. Сущинский основал особый 5-й отдел — бальнеологии и климатологии. В изданных под руководством П.П. Сущинского 4 томах трудов этого отделения напечатано 36 докладов, посвященных изучению состава минеральных вод; влиянию серных и простых ванн на температуру тела, пульс, дыхание, тургор кожи, обмен веществ; лечебному действию минеральных вод и грязей при различных заболеваниях и способам их применения; роли климатологических факторов разных местностей в оздоровлении организма. Эти исследования послужили толчком к расширению и созданию новых бальнеологических и климатологических курортов в Ялте, на минеральных водах в Липецке и Друскининкае.

Во время 5-летнего заведования П.П. Сущинским Кавказскими минеральными водами были построены водопроводы пресной воды в Пятигорске, Ессентуках и Кисловодске, а также новое «ванное здание» в Железноводске, «красивое по внешности и снабженное всеми приспособлениями, требуемыми современною гидротерапиею».

После ухода из академии профессора П.П. Сущинского кафедру с 1890 по 1895 г. возглавлял Иван Петрович Павлов (1849–1936). Он родился 27 сентября 1849 г. в г. Рязани. В 1870 г. после окончания Рязанской духовной семинарии поступил в Санкт-Петербургский университет на естественное отделение физико-математического факультета, которое окончил в 1875 г. со званием кандидата. В том же году поступил на 3-й курс Медико-хирургической академии, которую окончил в 1879 г. с отличием и был оставлен при академии на 2 года для подготовки к профессорскому званию. С 1879 г. по приглашению профессора С.П. Боткина в течение почти 10 лет (с 2-летним перерывом

на заграничную стажировку) работал в физиологической лаборатории при его клинике, фактически руководя всеми фармакологическими и физиологическими исследованиями (рис. 7). В 1883 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Центробежные нервы сердца». В 1884 г. получил звание приват-доцента по кафедре физиологии и был командирован с научной целью на 2 года за границу. В период командировки работал в лабораториях Р. Гейденгайна и К. Людвига. В 1886–1889 гг. продолжил работу в физиологической лаборатории С.П. Боткина, проводил занятия со студентами и врачами. В 1890 г. был избран экстраординарным профессором кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах, в 1895 г. — профессором кафедры физиологии, а в 1897 г. — ординарным профессором этой кафедры, где проработал до 1925 г. С 1891 г. одновременно заведовал физиологическим отделом Института экспериментальной медицины, организованным при его участии. Эту должность он занимал до конца жизни. В 1897 г. был опубликован труд И.П. Павлова «Лекции о работе главных пищеварительных желез», после перевода на немецкий и английский языки удостоенный в 1904 г. Нобелевской премии [4].

Кафедра фармакологии в эти годы занимала 4 комнаты Естественноисторического института. Одна из них служила для проведения острых опытов, а 3 других были отведены под кабинет профессора, операционную и кладовую. В подвале находился виварий, в котором содержались собаки и кролики. На кафедре И.П. Павлов читал главным образом курс фармакологии, учение же о минеральных водах по его просьбе было поручено С.А. Попову. И.П. Павлов много внимания уделял обучению и воспитанию будущих врачей. В своих лекциях он говорил: «Фармакология… знакомит врача с его главным оружием, показывает, что он делает в организме его лекарствами и чего можно ожидать от них в тех или иных количествах».

И.П. Павлов значительно изменил методику преподавания фармакологии. До него, по свидетельству профессора Д.А. Каменского [3], «все профессора стремились сообщить слушателю о каждом медикаменте как можно больше данных, не заботясь в должной мере о том, чтобы выделить характерное действие данного вещества и обосновать его практическое применение. Так, например, в лекции о наперстянке сообщалось, какие явления будут наблюдаться, если это сердечное средство будет приложено в виде порошка к коже, слизистой носа, конъюнктиве, притом в малых, средних и больших дозах. Характерное же действие наперстянки как сердечного средства не подчеркивалось и затушевывалось многими деталями, не имеющими практического значения. Это очень затрудняло усвоение материала слушателями. Иван Петрович отбросил все мелочи, которые не способствуют лучшему пониманию полезных свойств лекарства, подчеркнул главные характерные черты его действия на организм, ради чего данное лекарство и применяется в медицине. Он создал более четкую физиологическую классификацию веществ, что также значительно облегчило процесс преподавания и усвоения фармакологии слушателями. На лекциях Иван Петрович широко практиковал демонстрацию экспериментов, наглядно показывающих действие изучаемых фармакологических веществ. При этом результаты, полученные на животных во время острых или хронических опытов, он дополнял наблюдениями на нормальных, неоперированных животных и сообщал клинические данные. Умея просто и ясно излагать труднейшие научные проблемы, Иван Петрович всегда устанавливал активную связь со всеми слушателями. Благодаря такой постановке преподавания слушатели проявляли большой интерес к фармакологии и хорошо усваивали этот предмет. Они шли на экзамен к Ивану Петровичу, будучи уверенными в своих силах и знаниях». Лекции И.П. Павлова, как вспоминал его ассистент Д.А. Каменский [3], отличались «живостью изложения… и возможно широким применением эксперимента как для демонстрирования полезного действия медикамента, так, в особенности, для разъяснения механизма этого полезного действия». Позднее, в докладе на фармакологической секции Общества русских врачей «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарственных веществ», И.П. Павлов скажет: «На огромной территории медицинского знания фармакология представляется… пограничной областью, где происходит особенно оживленный обмен услуг между естественнонаучной основой медицины — физиологией и специально медицинским знанием — терапией…».

Деятельность И.П.Павлова на кафедре фармакологии отличалась свойственным ему широким научным размахом, блестящей постановкой эксперимента и глубоким физиологическим толкованием фармакологических данных. И.П. Павлов считал, что понять действие лекарственного вещества на организм и обосновать его рациональное терапевтическое применение можно только на основе глубокого физиологического анализа экспериментально-фармакологических и клинических данных. Многие исследования, выполненные в фармакологической лаборатории под руководством И.П. Павлова, были посвящены фармакологии сердечно-сосудистой системы, которой он занимался еще в лаборатории С.П. Боткина. Наряду с этим широкое развитие получили исследования по физиологии и фармакологии пищеварения и центральной нервной системы. В это время кафедра фармакологии академии стала еще более знаменитой, к ее голосу прислушивались все фармакологи России.

В научно-исследовательской работе И.П. Павлов считал гораздо более важным для фармакологии детальное изучение уже испытанных фармакологических средств, нашедших терапевтическое применение в клинике, чем исследование большого количества новых. Актуальность такого направления определялась тем, что в этот период, с одной стороны, многие лекарственные средства, длительно и не без успеха применяемые

в клинике, еще не были достаточно изучены фармакологически, а с другой — тем, что новых лекарственных препаратов было не так уж и много вследствие отсутствия в России собственной химико-фармацевтической базы.

За 5 лет, в течение которых И.П. Павлов руководил кафедрой, в фармакологической лаборатории было выполнено 12 крупных работ по вопросам фармакологии, из них 10 докторских диссертаций, в частности «Материалы к физиологии и фармакологии центральной нервной системы» (П. Баратынский), «К фармакологии щелочей» (Н. Беккер), «Материалы к фармакологии бромэтила» (Л. Гинсбург), «О влиянии кислот на выделение сока поджелудочной железы» (И. Долинский), «К физиологии и фармакологии усиливающего нерва сердца» (И. Заградин), «Материалы к фармакологии экзальгина» (А. Морозов), «К фармакологии натрио-салицилового теобромина» (И. Сабашников), «Материалы к фармакологии эметина» (Н. Токарев), «К фармакологии хлористого аммония» (Н. Юринский).

Для работ учеников И.П. Павлова, посвященных фармакологии сердечно-сосудистой системы, большое значение имела его диссертация «Центробежные нервы сердца» (1883), положившая начало развитию учения о нервной трофике [5]. Он также выдвинул идею о том, что рецепторы центростремительных нервов, имеющиеся не только в дуге аорты, но и в других сосудистых областях, качественно различны по их отношению к раздражителям. Доказательства специфичности рецепторов были даны в работах его учеников, получивших диссоциацию сосудистых рефлексов под влиянием различных фармакологических агентов. Особенно важное значение для развития фармакологии кровообращения имели методики изоляции сердца и приготовления сердечно-легочного препарата теплокровных, усовершенствованные под руководством и при участии И.П. Павлова его учениками. Эти и другие методики использовались для исследования действия на сердце и кровообращение различных фармакологических препаратов (ландыша, строфанта, лобелина, камфоры и др.), практическая ценность которых сохраняется и по нынешний день.

Другая большая группа исследований, выполненных под руководством И.П. Павлова, относится к изучению фармакологии пищеварения. Его классические работы по физиологии пищеварения стали базой для фармакологических исследований в этой области. Методические приемы, усовершенствованные И.П. Павловым, например, выведение протоков слюнных желез, эзофаготомия («мнимое кормление»), «павловский желудочек», выведение протоков поджелудочной железы и другие, были использованы его учениками для решения различных вопросов фармакологии. Н.М. Беккер, П.П. Пименов, Н.П. Казанский изучили неясный в то время вопрос о характере и механизме действия щелочей на желудочную секрецию, установили гуморальное и рефлекторное их влияние. В работах И.Л. Долинского и др. было выяснено, что соляная кислота несколько угнетает желудочную секрецию, а ряд органических кислот, в том числе уксусная, масляная и углекислота, возбуждают ее. Целая серия работ была посвящена изучению фармакологического действия ряда алкалоидов (атропина, эметина, пилокарпина, никотина, физостигмина, скополамина, кокаина и др.) на органы пищеварения.

Третья область исследований, которой были посвящены более поздние работы И.П. Павлова и его учеников, — это физиология и фармакология центральной нервной системы (ЦНС), особенно высшей нервной деятельности. В лаборатории кафедры П.А. Баратынский изучил действие бромэтила, наркотизирующих веществ, жаропонижающих средств. О необходимости систематического исследования влияния лекарственных веществ на нервные центры И.П. Павлов писал в статье «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарств» (1894). В ней он указывал на возможность изучения избирательного действия лекарственных веществ на различные отделы ЦНС. Позднее, пользуясь методикой условных рефлексов и новыми физиологическими данными, полученными при ее применении, И.П. Павлову удалось разрешить ряд важнейших вопросов фармакологии ЦНС — действии на нее алкоголя, кофеина, снотворных, бромидов и других средств.

Под руководством И.П. Павлова были выполнены десятки работ, в которых фармакология тесно переплеталась с физиологией, так как в качестве важных анализаторов физиологических функций применялись фармакологические агенты. В последующие годы, работая на кафедре физиологии академии и в Институте экспериментальной медицины, И.П. Павлов продолжал живо интересоваться фармакологией, ее задачами, перспективами и методами. Он очень много сделал для укрепления связей фармакологии и терапии, для уяснения и устранения причин нередких разногласий между представителями этих дисциплин. Он писал: «Фармаколог мало-помалу отошел от поставленной ему сначала цели, мало или вовсе не озабочиваясь, не интересуясь лечебным действием данного вещества. Фармакология естественно превратилась в часть физиологии, изучающую действие химических агентов на животное тело и преследующую свои чисто теоретические цели. <...> Благодаря указанному обстоятельству связь современного фармакологического материала с практической медициной стала во многих случаях слабой, а иногда даже чисто схоластической» [4]. Пути сближения экспериментальной фармакологии и клинической медицины И.П. Павлов видел в организации при каждой фармакологической кафедре экспериментально-терапевтической лаборатории. И.П. Павлов считал необходимым пополнять фармакологию «элементами экспериментальной терапии... чтобы изучать действие медикаментов на больных животных... Лишь при слиянии фармакологии с экспериментальной

терапией рассеются терапевтические миражи, исключится печальная возможность неправильного забракования многих средств только потому, что фармакологический анализ... на здоровых животных не коснулся еще надлежащих пунктов исследования, или не мог с ними встретиться...». Эти мысли И.П. Павлова по главнейшим вопросам фармакологии, разбросанные в его трудах, и сейчас заслуживают пристального внимания фармакологов.

Следует отметить, что И.П. Павлов уже в те годы в полной мере проявлял свой бойцовский характер, исключительную независимость и смелость в высказываниях и поступках. Он постоянно носил в кармане Устав академии, чтобы иметь возможность четко отстаивать свою позицию. Это не всегда нравилось начальнику академии В.В. Пашутину. В результате И.П. Павлов за время заведования кафедрой фармакологии так и не был утвержден в звании ординарного профессора, единственный из профессоров не получил квартиру от академии. Вместе с тем В.В. Пашутин, сам будучи крупным ученым, понимал всю значимость научной и педагогической деятельности И.П. Павлова и постоянно способствовал развитию кафедры фармакологии.

После перехода И.П. Павлова на кафедру физиологии кафедру фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах возглавил в 1895 г. профессор Степан Дмитриевич Костюрин (1853–1898), ученик профессора В.В. Пашутина (рис. 8), и занимал ее по 1898 г.

С.Д. Костюрин родился в 1835 г. в г. Николаеве Херсонской губернии. В 1872 г. окончил реально-классическую гимназию и поступил в Горный институт, после 3-го курса которого поступил в Медико-хирургическую академию. Окончил академию в 1880 г. с отличием и награждением золотой медалью за работу «О влиянии русской бани на здорового и больного человека», а также премией профессора Ильинского за патолого-анатомические работы. Будучи студентом 2-го и 3-го курсов, исполнял обязанности ассистента на кафедре гистологии у профессора Ф.Н. Заварыкина, на 4-м и 5-м курсах — обязанности ординатора в клинике профессора В.А. Манассеина. После окончания академии был приглашен профессором В.В. Пашутиным на место прозектора при кафедре общей и экспериментальной патологии, которое занимал до 1884 г. С 1881 по 1884 г. состоял врачом-специалистом по внутренним болезням в Комитете нищих. В 1884 г. защитил докторскую диссертацию на тему «О влиянии перерезки нижней части спинного мозга на метаморфоз в теле животных» и был направлен на 2 года за границу в научную командировку. В 1885 г. конференцией академии признан приват-доцентом по общей патологии. В 1886 г. назначен экстраординарным профессором Харьковского университета по кафедре общей патологии. В 1888 г. утвержден в звании ординарного профессора. В 1895 г. избран профессором по кафедре фармакологии с рецептурой

Рис. 8. Степан Дмитриевич Костюрин (возглавлял кафедру в 1895–1898 гг.)

Fig. 8. Stepan D. Kostyurin (headed a chair in 1895–1898)

и учением о минеральных водах Военно-медицинской академии.

Фармакологическая лаборатория при Д.С. Костюрине была расширена «прибавлением одной рабочей комнаты, находящейся в подвальном этаже и переделанной из раньше бывшего помещения для животных».

Лекции С.Д. Костюрина по фармакологии сопровождались демонстрацией влияния лекарственных средств на животных. Преподавание фармакологии имело экспериментальное направление, особое внимание при этом обращалось на терапевтическое значение лекарственных средств. С.Д. Костюрин читал лекции по курсу бальнеологии, обращая особое внимание на отечественные минеральные воды, которые были еще мало знакомы врачам, а также вел практические занятия со студентами по рецептуре. Научные интересы Д.С. Костюрина были разносторонними. В числе его научных трудов (около 25) имеются исследования, относящиеся к области физиологии, экспериментальной патологии, патологической анатомии, патобиохимии, бактериологии, наблюдения и исследования в области клинической медицины, несколько фармакологических работ. Он является автором (вместе с П.П. Сущинским) написанного к 100-летнему юбилею Военно-медицинской академии «Очерка истории кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах в Императорской Военно-медицинской академии». Несмотря на ухудшение здоровья (Д.С. Костюрин был болен туберкулезом), он продолжал работать до самой смерти, руководил научными исследованиями по фармакологии, читал лекции врачам по курсу бальнеологии, обращая особое внимание на отечественные минеральные воды. Фармакологическая лаборатория при Д.С. Костюрине была расширена. В ней открылось 2 новых отделения: одно — для исследования действия

минеральных вод, другое — для изучения газообмена у животных под влиянием лекарственных средств. Из фармакологической лаборатории за время руководства кафедрой С.Д. Костюриным вышли такие работы, как «О влиянии скополамина на слюно- и потоотделение» (Д.А. Каменский), «К вопросу о влиянии орехов колы на газообмен (углекислота и водяные пары), вес и температуру тела у здоровых животных» (А.Я. Вечеркевич), «О сравнительном влиянии некоторых слабительных растительного и минерального происхождения на кишечник животных» (Н.Н. Перхуров), «К учению о мочегонных», «Новейшие фармакологические средства» и «Современное состояние фармакологии» (Е.И. Котляр).

Сам Д.С. Костюрин много внимания уделял изучению отечественных минеральных вод. С 1893 по 1897 г. он был врачом-директором Славянских минеральных вод. Благодаря своей энергии и настойчивости сделал очень много для улучшения этого отечественного курорта.

После смерти С.Д. Костюрина кафедру в 1899 г. возглавил Николай Павлович Кравков (1865–1924). Выдающийся ученый, член-корреспондент Российской академии наук, академик Военно-медицинской академии профессор Н.П. Кравков стал основоположником современного этапа развития отечественной фармакологии и создателем большой научной школы [6]. Его научный путь, безусловно, является не только блестящим образцом служения науке, но и примером для подражания. Однако события, связанне с личностью Н.П. Кравкова, мы планируем описать в отдельной статье в продолжение начатой темы.

Основные публикации сотрудников кафедры фармакологии в XIX в. в хронологическом порядке:

1. Смеловский Т.А. Философия ботаники. Перевод с лат. СПб., 1806; Краткое рассмотрение Линнеевской системы. СПб., 1808. 195 с.; Наставление к собиранию шпанских мух. СПб., 1808; Описание целительных источников Кашинского уезда в дачах Олсуфьева. М., 1808; О замене иностранных лекарственных материалов Российскими произведениями. СПб., 1810 (в соавт.); Систематическое исчисление растений, находящихся в саду Императорской академии наук. СПб, 1811.
2. Петров Я.В. Начальные основания ботаники для преподавании. СПб., 1815. 347 с.; Каталог растений ботанического сада Санкт-Петербургской Медико-Хирургической Академии на латинском языке. СПб., 1816; Физиология или наука о естестве человеческом. Перевод с нем. Прохаски. СПб., 1822 (в соавт. с Д.М. Велланским).
3. Нелюбин А.П. Фармакография или химико-фармацевтическое и фармако-динамическое изложение приготовления и употребления новейших лекарств: в 3 т. СПб., 1825; Полное историческое, медико-топографическое, физико-химическое и врачебное описание Кавказских минеральных вод, изданное по Высочайшему повелению: в 2-х т. СПб., 1825; Общая и частная судебно-медицинская и медико-полицейская химия с присоединением общей и частной токсикологии или науки о ядах и противоядных средствах: в 2 т. СПб., 1851–1852.
4. Калинский-Гелита О.Ф. Рецептура или наставление сочинять правильные рецепты и прописывать лекарства, для руководства студентов Императорской Медико-Хирургической Академии. СПб., 1832; Терапевтические записки. СПб., 1842.
5. Спасский И.Т. Нечто о внутреннем и наружном употреблении опия // Военно-медициский журнал. 1833. Ч. 21, № 1. С. 71–79; № 2. С. 179–212.
6. Горянинов П.Ф. Фармакологические записки: в 2 ч. СПб., 1842; Основания физиологии, анатомии и зоохимии, служащие к объяснению действия лекарств. СПб., 1850. 16 с.
7. Куллаковский Г.К. Adnolationes Pharmacologiae ex praelectionibus constriptae. СПб., 1856. 245 с.
8. Забелин О.В. Записки фармакологии. СПб., 1868. 282 с.; Лекции проф. И. Забелина. СПб., 1876. 520 с.
9. Сущинский П.П. Смерть от опьянения в судебно-медицинском отношении. Дис. на степень д-ра медицины. М., 1866; Действие калабара на сердечные нервы // Мед. вестник. 1868; О действии апоморфина // Протоколы Общества Киевских врачей. Киев, 1872; Записки фармакологии, составленные по лекциям / Под ред. С.А. Попова. СПб., 1880, 1881; О малоизвестных минеральных водах на Кавказе: (Докл. на 1 Международ. конгрессе гидрологии и климатологии в октябре 1886 г. в Биаррице). СПб., 1887. 58 с.; Очерк истории кафедры фармакологии с рецептурою и учением о минеральных водах в Императорской Военно-медицинской академии. СПб. Типография товарищества «Народная польза», 1898. 54 с. (с С.Д. Костюриным).
10. Павлов И.П. Полное собрание сочинений: в 6 т. 2-е изд., доп. М.; Л., 1951–1952.
11. Костюрин С.Д. К вопросу о влиянии подкожного впрыскивания Броун-Секаровской вытяжки на лиц среднего возраста и стариков и на течение болезней центральной нервной системы. СПб., 1890. 11 с.; О сравнительном действии на животных гнилостных и бугорковых токсинов и о влиянии их на течение экспериментальной бугорчатки. СПб., 1891. 16 с. (в соавт.); О лечении сибирской язвы гнилостными токсинами. СПб., 1891. 15 с. (в соавт.); Славянск и его лечебные свойства. СПб., 1897.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: П.Д. Шабанов — написание статьи, анализ данных, разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: P.D. Shabanov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская Военно-медицинская академия (1798-1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург: ВМедА, 1998. 728 с.

2. Сущинский П.П., Костюрин С.Д. Очерк истории кафедры фармакологии с рецептурою и учением о минеральных водах в Императорской Военно-медицинской академии. Составлен ко дню столетия Академии (1798-1898). Санкт-Петербург: Народная польза, 1898. 54 с.

3. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.

4. Шабанов П.Д. И.П. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 225-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/phbn321340

5. Забродин О.Н., Страшнов В.И. К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию отдела фармакологии имени С.В. Аничкова) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 3. С. 43–54. DOI: 10.17816/phbn278273

6. Шабанов П.Д. Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2015. 256 с.

REFERENCES

1. Shevchenko YuL, editor. *Rossiiskaya Voenno-meditsinskaya akademiya (1798-1998)*. Saint Petersburg: VMeDA, 1998. 728 p. (In Russ.)

2. Sushchinskii PP, Kostyurin SD. *Ocherk istorii kafedry farmakologii s retsepturoyu i ucheniem o mineral'nykh vodakh v Imperatorskoi Voenno-meditsinskoi akademii. Sostavlen ko dnyu stoletiya Akademii (1798-1898)*. Saint Petersburg: Narodnaya pol'za, 1898. 54 p. (In Russ.)

3. Ignatov YuD, Sapronov NS, Shabanov PD, editors. *Farmakologiya v Sankt-Peterburge (istoricheskie ocherki)*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2007. 416 p. (In Russ.)

4. Shabanov PD. I.P. Pavlov as an experimental pharmacologist (to the 275th anniversary of the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(4):93–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn321340

5. Zabrodin ON, Strashnov VI. On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, its disorders and their correction in the Institute of experimental medicine (to 100 annyversary of the SV Anichkov department of pharmacology). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):43–54. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn278273

6. Shabanov PD. *N.P. Kravkov v Voenno-meditsinskoi akademii*. Saint Petersburg: Art-ehkspress, 2015. 256 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор; профессор кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, адрес: Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHOR INFO

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Pharmacology), professor; professor of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, address: 6, Acad Lebedev str., Saint Petersburg 194044, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127;
e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 616.831
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321620
Научная статья

Хронофармакологические аспекты антистрессорного действия анксиолитических средств

К.Б. Ованесов[1], Э.В. Бейер[2], О.В. Каминская[2], К.С. Эльбекьян[2], А.А. Скорняков[2], Е.М. Алексанова[2]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Актуальность. Любое стрессорное воздействие, будучи возмущающим фактором, неизменно сопровождается дезорганизацией биологических ритмов.

Цель — изучить эффекты стресса и фармакологических веществ на двух моделях временной организации поведения — циркадианной локомоции и динамике плавания крыс.

Материалы и методы. Суточную динамику подвижности крыс оценивали в специально сконструированном приборе, состоящем из соединенных с компьютером жилых клеток. Каждая клетка связана с кнопкой посредством рычага и шарнира. При перемещении крысы из одного конца бокса в другой контакт замыкался, и программа в автономном режиме суммировала число таких перемещений за каждый час эксперимента. Подсчитывали общее количество переходов за 3-часовые промежутки с последующим построением хронограммы циркадианного ритма подвижности. Для оценки влияния веществ на циркадианный ритм крысам внутрибрюшинно вводили анксиолитики диазепам (0,1 мг/кг), тофизопам (10 мг/кг) и эпифизарный гормон мелатонин (0,1 мг/кг). Контролем служили инъекции аналогичного объема (0,5 мл) физиологического раствора.

Результаты. Вещества с анксиолитическими свойствами: бензодиазепиновые производные диазепам (0,1 мг/кг) и тофизопам (10 мг/кг), а также эпифизарный гормон мелатонин (0,1 мг/кг) — сходным образом устраняют вызванную стрессом дизритмию у крыс. Под их влиянием нормализуется циркадианный ритм двигательной активности и наблюдаются адаптивные сдвиги во временной динамике принудительного плавания.

Заключение. Однократное стрессирование дезорганизует динамику суточной подвижности у крыс. Диазепам, тофизопам и мелатонин, различаясь по силе действия, в целом ослабляют эти нарушения. Особенно ясно показано, что анксиолитики восстанавливают ритм у высокочувствительных к стрессу животных. Исследованные вещества реорганизуют временную динамику принудительного плавания крыс с увеличением доли длиннопериодных колебаний в его структуре. Первичная либо вторичная ликвидация стрессорной дизритмии, очевидно, является важным элементом специфического действия анксиолитических средств.

Ключевые слова: анксиолитики; стресс; дизритмия; диазепам; тофизопам; мелатонин.

Как цитировать:
Ованесов К.Б., Бейер Э.В., Каминская О.В., Эльбекьян К.С., Скорняков А.А., Алексанова Е.М. Хронофармакологические аспекты антистрессорного действия анксиолитических средств // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 40–48. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321620

Рукопись получена: 05.02.2023 **Рукопись одобрена:** 02.03.2023 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321620
Research Article

Chronobiological aspects of the anti-stress effect of anxiolytics

Karen B. Ovanesov[1], Edward V. Beyer[2], Olga V. Kaminskaya[2], Karine S. Elbekyan[2], Anton A. Skornyakov[2], Ekaterina M. Aleksanova[2]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[2] Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

BACKGROUND: A stressful event, being a disturbing factor, is invariably accompanied by the disorganization of biological rhythms.

AIM: To examine the effects of stress and pharmacological substances on two models of the temporal organization of behavior, i.e., circadian locomotion and swimming dynamics in rats.

MATERIALS AND METHODS: The daily dynamics of rat mobility were assessed in a specially designed device consisting of living cells connected to a computer. Each cell is connected by a lever and a hinge with a button. When the rat moved from one end of the box to the other, the contact was closed, and the program autonomously summed up the number of such movements for each hour of the experiment. The total number of transitions was counted in 3 h, followed by the construction of a chronogram of the circadian rhythm of mobility. To assess the effect of substances on the circadian rhythm, anxiolytics diazepam (0.1 mg/kg), tofisopam (10 mg/kg), and epiphyseal hormone melatonin (0.1 mg/kg) were injected intraperitoneally into rats. Rats that received the same volume of saline injections (0.5 mL) served as controls.

RESULTS: Substances with anxiolytic properties, benzodiazepine derivatives diazepam (0.1 mg/kg) and tofisopam (10 mg/kg), and epiphyseal hormone melatonin (0.1 mg/kg), similarly eliminated stress-induced dysrhythmia in rats. Under their influence, the circadian rhythm of motor activity was normalized, and adaptive shifts were observed in the temporal dynamics of forced swimming.

CONCLUSION: A single stressful event disrupts the dynamics of daily mobility in rats. Diazepam, tofisopam, and melatonin, while differing in potency, generally alleviate these disorders. In particular, anxiolytics restore the rhythm in animals highly sensitive to stress. The studied substances reorganized the temporal dynamics in rats subjected to forced swimming and increased the proportion of long-period oscillations. Primary or secondary elimination of stress dysrhythmia is an important factor in the specific action of anxiolytics.

Keywords: anxiolytics; stress; dysrhythmia; diazepam; tofisopam; melatonin.

To cite this article:
Ovanesov KB, Beyer EV, Kaminskaya OV, Elbekyan KS, Skornyakov AA, Aleksanova EM. Chronobiological aspects of the anti-stress effect of anxiolytics. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):41–48. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321620

Received: 05.02.2023 **Accepted:** 02.03.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR
All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Любое стрессорное воздействие, будучи возмущающим фактором, неизменно сопровождается дезорганизацией биологических ритмов [1, 2]. Отсюда априори действие антистрессорных средств должно приводить к устранению дизритмии. Поскольку прямые доказательства в пользу указанного положения отсутствуют, изучены эффекты стресса и фармакологических веществ на двух моделях временной организации поведения — циркадианной локомоции и динамике плавания крыс. В этих условиях сопоставлены свойства бензодиазепиновых анксиолитиков (диазепама и тофизопама) и эпифизарного гормона мелатонина, который также демонстрирует противотревожное действие [3–5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 32 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г. Суточную динамику подвижности животных оценивали в специально сконструированном приборе, состоящем из соединенных с компьютером жилых клеток. Каждая клетка связана с кнопкой посредством рычага и шарнира. При перемещении крысы из одного конца бокса в другой контакт замыкался, и программа в автономном режиме суммировала число таких перемещений за каждый час эксперимента. Подсчитывали общее количество переходов за 3-часовые промежутки с последующим построением хронограммы циркадианного ритма подвижности. Для характеристики амплитуды ритма использовали индекс в виде отношения всего числа ночных переходов к дневным (в условных единицах — у. е.). Животные находились в жилых клетках круглосуточно при фиксированном световом режиме: включение света — 8 ч, отключение — 20 ч.

После регистрации исходной подвижности животных подвергали острому стрессу (в период с 19:00 до 20:00 ч). С этой целью на 18 минут крыс помещали в резервуар с водой (температурой 28 °С), попутно оценивая их плавательное поведение. Определяли общую продолжительность отдельных слагаемых поведения: активного плавания (энергичные гребковые движения всеми конечностями), пассивного плавания (слабые гребки задними лапами) и неподвижности (иммобилизации). В соответствии с ранее описанным хронобиологическим подходом [6] в структуре активного плавания и иммобилизации выделяли периоды разной продолжительности — менее 6, 6–18, 18–36 и более 36 с.

Далее всех животных разделили на 4 группы (по 8 особей) и внутрибрюшинно вводили анксиолитики диазепам (0,1 мг/кг), тофизопам (10 мг/кг) и эпифизарный гормон мелатонин (0,1 мг/кг). Животные контрольной группы получали инъекции аналогичного объема (0,5 мл) физиологического раствора. Оценив влияние фармакологических веществ на циркадианный ритм интактных крыс, спустя 5–7 дней их повторно подвергали плавательному стрессу, но уже на фоне применения изучаемых препаратов, вводившихся за 30 мин до стрессирования. Статистический анализ и сопоставление вариационных рядов производили при помощи метода Манна — Уитни и критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика суточной подвижности

Исходная локомоторная активность крыс, ведущих, как известно, ночной образ жизни, была выше в темновую фазу суток с максимумом в 24 ч и минимумом в середине светового дня (12–15 ч). В результате показатель амплитуды ритма оказывался достаточно высоким (3,4 ± 0,4 у. е). Вечернее предъявление плавательного стресса у большинства животных (80 %) вызывало резкую дезорганизацию циркадианного ритма, проявлением чего служило сглаживание ночной и, напротив, усиление дневной подвижности со смещением ее акрофазы на ранние утренние часы. В ряде случаев наблюдали расщепление кривой суточной локомоции на ультрадианные составляющие либо инверсию ритмики (в 40 %) с учащением движений в световой период. Вследствие этого падала величина амплитуды ритма (1,35 ± 0,2 у. е., $p < 0,01$; рис. 1).

Контрольное введение физиологического раствора животным, не подвергавшимся предварительному стрессу, учитывая стрессирующий характер самой процедуры инъекции, вызывало некоторые изменения в динамике циркадианной подвижности в виде небольшого сглаживания колебательной кривой без значимых отклонений от исходных данных. Что касается сочетания введения физиологического раствора и плавательного стресса, то в такой ситуации вообще отсутствовали какие-либо дополнительные сдвиги в паттерне суточной локомоторной активности в силу очевидного превалирования эффекта последнего фактора.

Диазепам в достаточно низкой дозе (0,1 мг/кг) заметно не влиял на исходный ритм подвижности, меняя в то же время ответ на стресс (рис. 1, *b*). В целом по всей группе крыс можно было констатировать определенное повышение четкости рисунка кривой суточной подвижности из-за достоверного ограничения числа дневных переходов по камере, за счет чего несколько возрастала амплитуда (с 1,1 ± 0,16 при стрессе до 1,4 ± 0,15 у. е. после введения препарата). При этом положение акрофазы ритма отличалось крайней нестабильностью, широко варьируя у отдельных особей — с 3 до 12 ч. Суммарный подход маскировал индивидуальные особенности реакции животных на стресс при использовании вещества. Между тем если стрессорное воздействие грубо деформировало циркадианный ритм, то анксиолитик способствовал его более успешной нормализации. Сходное

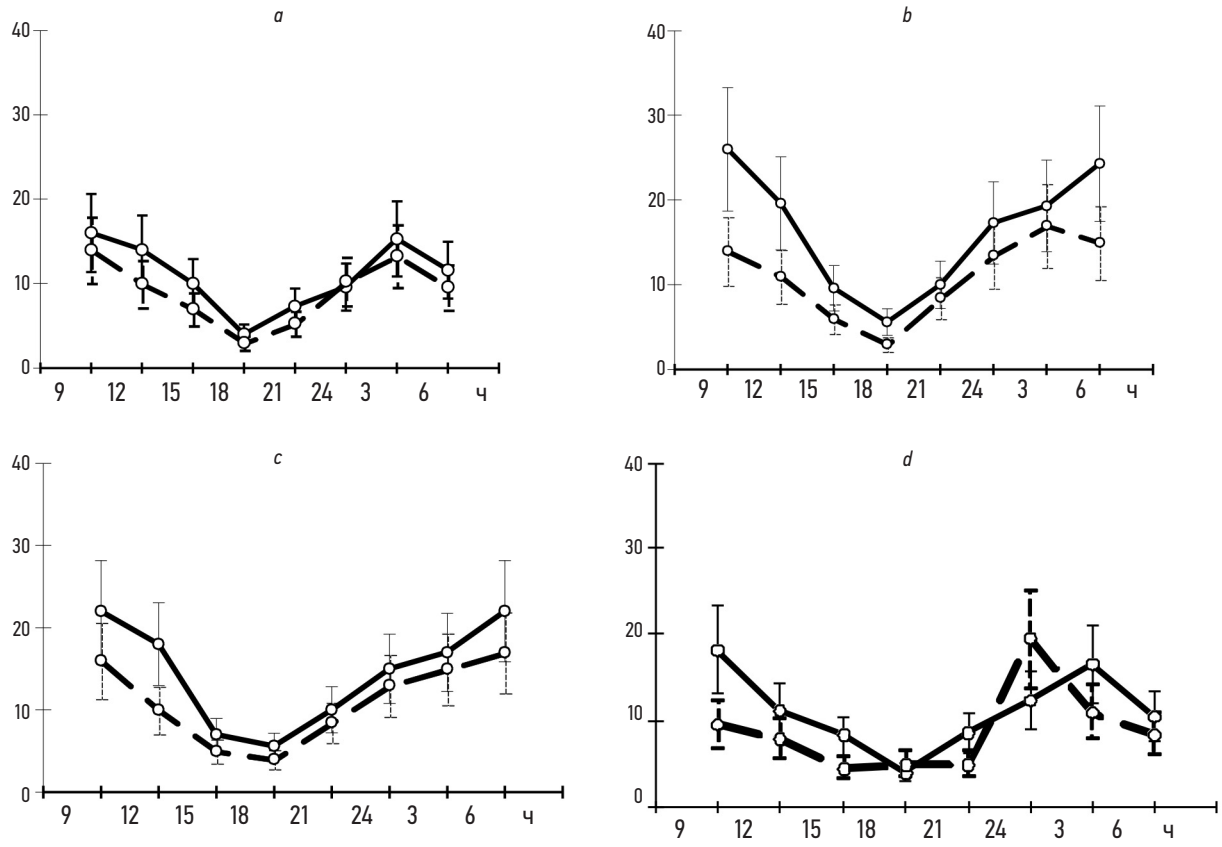

Рис. 1. Влияние диазепама (*b*), тофизопама (*c*) и мелатонина (*d*) на циркадианную подвижность стрессированных крыс в сравнении с контрольным введением физиологического раствора (*a*). Сплошной линией обозначены исходные хронограммы подвижности, пунктирной — после инъекций соответствующих веществ

Fig. 1. Effect of diazepam (*b*), tofizopam (*c*), and melatonin (*d*) on circadian motility in stressed rats compared with control rats receiving saline injections (*a*). The solid line indicates the initial chronograms of motility, and the dotted line indicates the chronograms after injections of the respective substances

действие оказывал другой бензодиазепиновый анксиолитик — тофизопам. На фоне его использования также отмечена синхронизация ритма двигательной активности и повышение его амплитуды (до 1,55 ± 0,1 у. е., $p < 0,05$).

Эпифизарный гормон мелатонин демонстрировал более отчетливые хронотропные свойства. Это проявлялось в усилении исходной ночной подвижности со смещением акрофазы на поздние часы. В условиях стрессирования показано формирование более контрастного циркадианного ритма, судя по возрастанию его амплитуды (с 1,07 ± 0,16 при стрессе до 1,9 ± 0,2 у. е. после введения гормона, при $p < 0,01$). К тому же максимум подвижности весьма регулярно (в 70 % случаев) приходился на 24 ч (рис. 1, *c*). При индивидуальном анализе у животных, высокочувствительных к стрессу, синхронизующее действие мелатонина было выражено гораздо отчетливее.

Таким образом, на изученной хронобиологической модели у всех исследованных анксиолитиков выявлена разной степени выраженности антистрессорная активность. Препараты ослабляют индуцированное стрессом дневное повышение локомоции, предотвращая инверсию циркадианного ритма.

Временная динамика принудительного плавания

Согласно ранее представленным сведениям [6], плавательное поведение крыс является ритмологическим феноменом в силу последовательного чередования 3 основных состояний: активного и пассивного плавания, а также иммобилизации. Каждое из этих состояний, в свою очередь, складывается из циклов разной продолжительности. В соответствии с приведенными нами выше и литературными данными принудительное плавание для животных одновременно и сильная стрессорная реакция. Ее ритмические составляющие позволяют судить не только о выраженности ответа на стресс, но и о степени адаптированности поведения. Критерием адаптации крыс к стрессу при повторном помещении их в резервуар с водой служит увеличение доли длиннопериодных эпизодов активного плавания и иммобилизации [6].

Как свидетельствуют результаты настоящего исследования, несмотря на некоторые индивидуальные различия в ритмической структуре плавания, в целом для поведения интактных животных было характерным достаточно

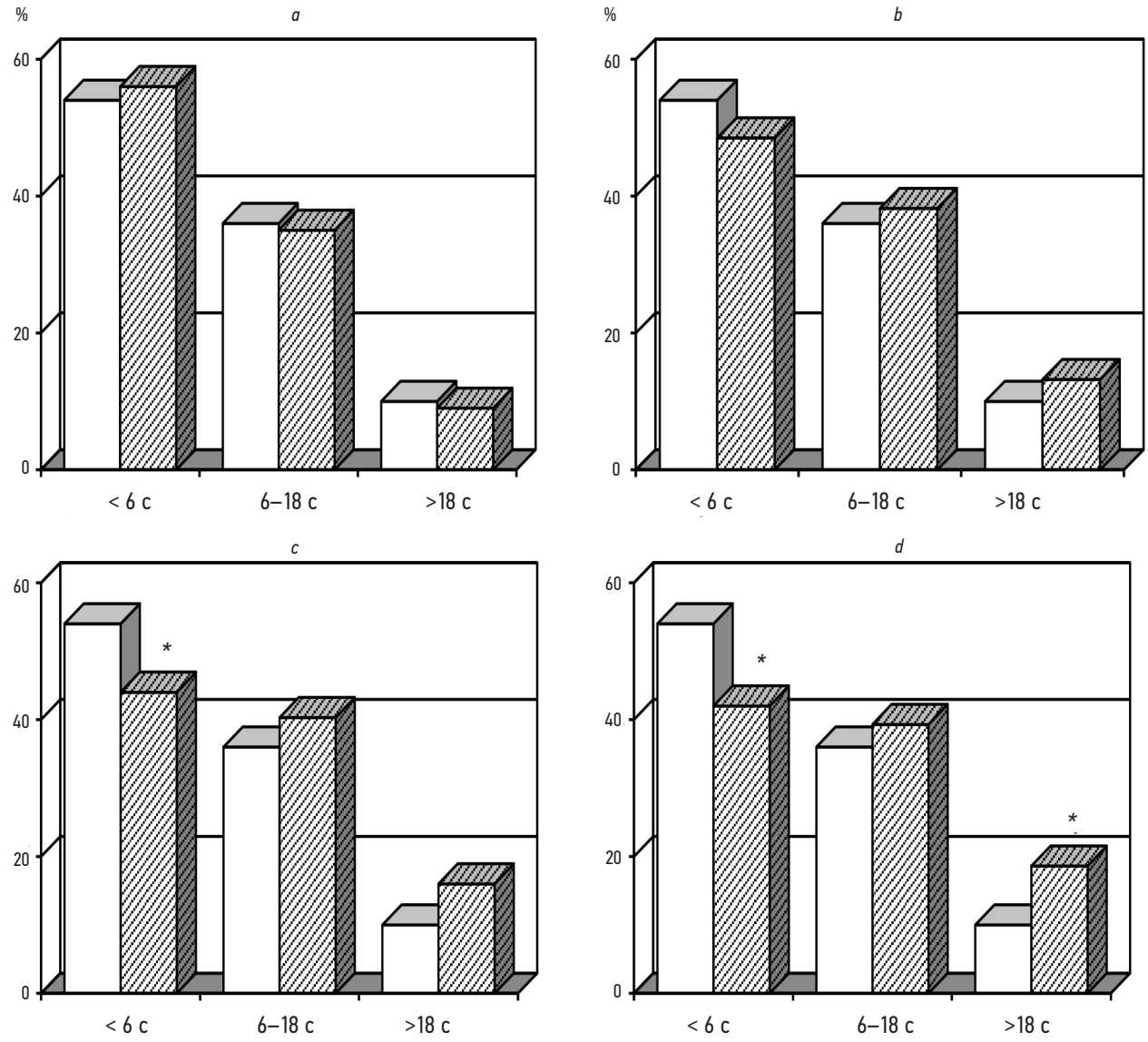

Рис. 2. Изменение соотношения периодов разной длительности (в %) в ритмической структуре плавания крыс под влиянием различных анксиолитиков. Светлые столбики означают исходные данные, заштрихованные — результаты применения физиологического раствора (*a*), диазепама (*b*), тофизопама (*c*) и мелатонина (*d*), *$p < 0,05$ к исходным данным

Fig. 2. Changes in the ratio of periods of different durations (in %) in the rhythmic structure of swimming in rats treated with different anxiolytics. The light bars denote baseline data, and shaded bars denote the results of the administration of physiological solution (*a*), diazepam (*b*), tofizopam (*c*), and melatonin (*d*), *$p < 0.05$ to background data

значительное содержание высокочастотных циклов (длительностью до 6 с), независимо от формы активности. Количество же эпизодов средней (6–18 с) и особенно большой (свыше 18 с) продолжительности оказывалось заметно меньше. Дополнительное стрессирование инъекцией физиологического раствора в контрольной группе существенно не меняло ритмический паттерн подвижности с незначительным ростом числа самых коротких циклов (рис. 2, *a*). Под влиянием диазепама наблюдалось усиление плавательной активности крыс. Возрастанию общего времени активного плавания сопутствовало ограничение доли пассивного плавания и иммобилизации. Одновременно перестраивалась ритмическая структура плавания с преимущественным увеличением количества более продолжительных периодов активности. В итоге соотношение между основными гармониками ритма смещалось в пользу длительных эпизодов (рис. 2, *b*).

Сходное действие оказывал тофизопам. Под его влиянием доля активного плавания возрастала еще в большей степени, и сдвиги в ритмической структуре поведения были более отчетливыми (рис. 2, *c*). Близкий по конечному результату, но несколько отличный по качественным показателям эффект вызывал мелатонин. Его воздействие сводилось к достоверному ограничению самых коротких циклов как активного плавания, так и неподвижности. Сдвиг в сторону более длительных

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321620

состояний был нерезким, но достаточно стабильным (рис. 2, *d*).

Следовательно, адаптивная перестройка ритмической структуры плавания в виде замедления колебательного процесса с увеличением доли продолжительных циклов носит достаточно универсальный характер и свойственна анксиолитикам разного типа. Существенно, что такая реорганизация плавательной активности наблюдается независимо от превалирующей формы поведения (активного плавания либо иммобилизации).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя представленные факты, правомерно констатировать, что исследованные противотревожные вещества при различии в их фармакологических свойствах тем не менее сходно вмешиваются в динамику не только циркадианного ритма локомоции, но и минутных колебаний принудительного плавания. За показатели их дестрессирующего действия можно принять тенденцию к восстановлению ритма суточной подвижности, дезорганизуемого стрессом, и адаптивный сдвиг плавательной ритмики в сторону более медленных флюктуаций. Иными словами, анксиолитики способствуют ослаблению стрессорной дизритмии и облегчают формирование более синхронизованных колебаний.

Несмотря на принципиальное сходство хронофармакологического ответа, обнаружена его неодинаковая выраженность у разных препаратов. Наиболее интересным представляется то обстоятельство, что эталонный анксиолитик диазепам несколько уступал по активности эпифизарному гормону мелатонину, хотя оба вещества использовались в одинаковой дозе (0,1 мг/кг). Эта доза несколько ниже той, которую чаще применяют в психофармакологических экспериментах (0,5–1 мг/кг), но достаточна для отчетливого ослабления тревожности.

На вопрос о возможной причине неодинаковой активности диазепама и мелатонина отчасти можно ответить, если определить происхождение описанных хронобиологических сдвигов. Стрессорная дизритмия имеет, по-видимому, 2 основных источника. Прежде всего, дестабилизации биоритмов разного периода при стрессе способствует первичная мобилизация эмоциогенных структур головного мозга [7]. В то же время стрессорная десинхронизация, учащение колебательных явлений (об этом свидетельствует не только перестройка динамики плавания, но и сглаживание либо расщепление кривой суточной подвижности) могут являться следствием первичных или вторичных нарушений в деятельности центральных ритмзадающих и ритморганизующих механизмов. Они представлены ведущим водителем циркадианного периодизма супрахиазматическими ядрами гипоталамуса и мозговой железой эпифизом [8]. Также необходимо принимать во внимание и тот факт, что как мелатонин, так и психотропные средства разных классов способны менять работу зрительного аппарата, участвуя таким образом в формировании ритмических колебаний поведения. Возможно, это обстоятельство необходимо рассматривать в качестве одного из компонентов в механизме действия психотропных средств [9, 10].

Все исследованные анксиолитики, разумеется, в первую очередь меняют работу эмоциогенных образований, не последнюю роль среди которых играет гиппокамп с его анксиогенными свойствами [11]. Гиппокампальная точка приложения хорошо обоснована для бензодиазепиновых анксиолитиков. Но вместе с тем нейроны этой структуры располагают и мелатониновыми рецепторами, а потому гормон вполне способен модифицировать их активность [12, 13]. Таким образом, из полученных данных следует, что само по себе восстановление ритмостаза при стрессе может быть существенным слагаемым анксиолитического эффекта и клиническое использование мелатонина для нормализации поведения, умеренно расстроенного стрессом, представляется весьма рациональным.

ВЫВОДЫ

1. Однократное стрессирование дезорганизует динамику суточной подвижности у крыс. Диазепам, тофизопам и мелатонин, различаясь по силе действия, в целом ослабляют эти нарушения. Особенно четко анксиолитики восстанавливают ритм у высокочувствительных к стрессу животных.
2. Исследованные вещества реорганизуют временную динамику принудительного плавания крыс с увеличением доли длиннопериодных колебаний в его структуре.
3. Первичная либо вторичная ликвидация стрессорной дизритмии, очевидно, является важным элементом специфического действия анксиолитических средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: О.В. Каминская, К.С. Эльбекьян, А.А. Скорняков, Е.М. Алексанова — написание статьи, анализ данных; К.Б. Ованесов, Э.В. Бейер — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: O.V. Kaminskaya, K.S. Elbekyan, A.A. Skornyakov, E.M. Aleksanova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; K.B. Ovanesov, E.V. Beyer — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Becker-Krail D., McClung C. Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability // F1000Research. 2016. Vol. 5. P. 59. DOI: 10.12688/f1000research.7608.1

2. Morin C.M., Carrier J., Bastien C., et al. Sleep and circadian rhythm in response to the COVID-19 pandemic // Can J Public Health. 2020. Vol. 111, No. 5. P. 654–657. DOI: 10.17269/s41997-020-00382-7

3. Арушанян Е.Б., Бейер Е.В. Мелатонин: биология, фармакология, клиника. Ставрополь: СтГМУ, 2015. 395 с.

4. Madsen B.K., Zetner D., Møller A.M., Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 12, No. 12. ID CD009861. DOI: 10.1002/14651858.CD009861.pub3

5. Papp M., Litwa E., Gruca P., et al. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety // Behav Pharmacol. 2006. Vol. 17, No. 1. P. 9–18. DOI: 10.1097/01.fbp.0000181601.72535.9d

6. Щетинин Е.В., Батурин В.А., Арушанян Э.Б., и др. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели депрессивного состояния // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1989. Т. 39, № 5. С. 536–542.

7. Tang M., Huang H., Li S., et al. Hippocampal proteomic changes of susceptibility and resilience to depression or anxiety in a rat model of chronic mild stress // Transl Psychiatry. 2019. Vol. 9, No. 1. ID 260. DOI: 10.1038/s41398-019-0605-4

8. Yu X., Franks N.P., Wisden W. Brain Clocks, Sleep, and Mood. Advances in Experimental Medicine Biology / W.E. Crusio, H. Dong, H.H. Radeke, editors. 2021. Vol. 1344. P. 71–86. DOI: 10.1007/978-3-030-81147-1_5

9. Ованесов К.Б., Шабанов П.Д. Оценка ретинальной фоточувствительности как объективный показатель выраженности психодепримирующего эффекта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 211–220. DOI: 10.17816/RCF192211-220

10. Ованесов К.Б., Шабанов П.Д. Показатели фоточувствительности сетчатки как объективный показатель выраженности психостимулирующего эффекта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 3. С. 313–326. DOI: 10.17816/RCF193313-326

11. Corr R., Glier S., Bizzell J., et al. Stress-related hippocampus activation mediates the association between polyvictimization and trait anxiety in adolescents // Soc Cogn Affect Neurosci. 2022. Vol. 17, No. 8. P. 767–776. DOI: 10.1093/scan/nsab129

12. Beigi B., Shahidi S., Komaki A., et al. Pretraining hippocampal stimulation of melatonin type 2 receptors can improve memory acquisition in rats // Int J Neurosci. 2019. Vol. 129, No. 5. P. 492–500. DOI: 10.1080/00207454.2018.1545770

13. Ergenc M., Ozacmak H.S., Turan I., Ozacmak V.H. Melatonin reverses depressive and anxiety like-behaviours induced by diabetes: involvement of oxidative stress, age, rage and S100B levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats // Arch Physiol Biochem. 2022. Vol. 128, No. 2. P. 402–410. DOI: 10.1080/13813455.2019.1684954

REFERENCES

1. Becker-Krail D, McClung C. Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. *F1000Research*. 2016;5:59. DOI: 10.12688/f1000research.7608.1

2. Morin CM, Carrier J, Bastien C, et al. Sleep and circadian rhythm in response to the COVID-19 pandemic. *Can J Public Health*. 2020;111(5):654–657. DOI: 10.17269/s41997-020-00382-7

3. Arushanyan EB, Beier EV. *Melatonin: biologiya, farmakologiya, klinika*. Stavropol: STGMU; 2015. 395 p. (In Russ.)

4. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD009861. DOI: 10.1002/14651858.CD009861.pub3

5. Papp M, Litwa E, Gruca P, et al. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol*. 2006;17(1):9–18. DOI: 10.1097/01.fbp.0000181601.72535.9d

6. Shchetinin EV, Baturin VA, Arushanyan EhB, et al. Bioritmologicheskii podkhod k otsenke prinuditel'nogo plavaniya kak ehksperimental'noi modeli depressivnogo sostoyaniya. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti imeni I.P. Pavlova*. 1989;39(5):536–542. (In Russ.)

7. Tang M, Huang H, Li S, et al. Hippocampal proteomic changes of susceptibility and resilience to depression or anxiety in a rat model of chronic mild stress. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):260. DOI: 10.1038/s41398-019-0605-4

8. Yu X, Franks NP, Wisden W. Brain Clocks, Sleep, and Mood. Crusio WE, Dong H, Radeke HH, editors. *Advances in Experimental Medicine Biology*. 2021;1344:71–86. DOI: 10.1007/978-3-030-81147-1_5

9. Ovanesov KB, Shabanov PD. Assessment of retinal photosensitivity as an objective indicator of expression psychodense effect. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):211–220. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF192211-220

10. Ovanesov KB, Shabanov PD. Retina photosensitivity indexes as an objective indicator of expression of psychostimulating effect. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):313–326. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF193313-326

11. Corr R, Glier S, Bizzell J, et al. Stress-related hippocampus activation mediates the association between polyvictimization and trait anxiety in adolescents. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2022;17(8):767–776. DOI: 10.1093/scan/nsab129

12. Beigi B, Shahidi S, Komaki A, et al. Pretraining hippocampal stimulation of melatonin type 2 receptors can improve memory acquisition in rats. *Int J Neurosci*. 2019;129(5):492–500. DOI: 10.1080/00207454.2018.1545770

13. Ergenc M, Ozacmak HS, Turan I, Ozacmak VH. Melatonin reverses depressive and anxiety like-behaviours induced by diabetes: involvement of oxidative stress, age, rage and S100B levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. *Arch Physiol Biochem*. 2022;128(2):402–410. DOI: 10.1080/13813455.2019.1684954

ОБ АВТОРАХ

***Карэн Борисович Ованесов,** д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7325-8027;
eLibrary SPIN: 1598-9971; e-mail: ovanesov2007@mail.ru

Эдуард Владимирович Бейер, д-р мед. наук, профессор;
eLibrary SPIN: 3411-1334, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3248-6212;
e-mail: karokris@mail.ru

Ольга Владимировна Каминская, ассистент кафедры фармакологии; eLibrary SPIN: 8878-1121;
e-mail: kaminskaya.olga2014@yandex.ru

Карине Сергеевна Эльбекьян, д-р биол. наук, профессор;
eLibrary SPIN: 4449-1250; e-mail: obiochem@stgmu.ru

Антон Александрович Скорняков, канд. мед. наук;
e-mail: shcrb@mail.ru

Екатерина Мильтиадовна Алексанова, врач;
eLibrary SPIN: 9359-9751; e-mail: skkpc26@mail.ru

AUTHORS INFO

***Karen B. Ovanesov,** Dr. Sci. (Pharmacology), assistant professor;
address: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7325-8027;
eLibrary SPIN: 1598-9971; e-mail: ovanesov2007@mail.ru

Edward V. Beyer, Dr. Sci. (Pharmacology), professor;
eLibrary SPIN: 3411-1334, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3248-6212;
e-mail: beyer@mail.ru

Olga V. Kaminskaya, assistant lecturer; elibrary SPIN: 8878-1121;
e-mail: kaminskaya.olga2014@yandex.ru

Karine S. Elbekyan, Dr. Sci. (Biol.), professor;
eLibrary SPIN: 4449-1250; e-mail: obiochem@stgmu.ru

Anton A. Skornyakov, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: shcrb@mail.ru

Ekaterina M. Aleksanova, doctor;
eLibrary SPIN: 9359-9751; e-mail: skkpc26@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.092.9
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321621
Научная статья

Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора

И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Поиск новых препаратов, потенциально способных купировать развитие патологических зависимостей, — актуальная задача экспериментальной психофармакологии.

Цель — изучить участие центральных моноаминергических систем в механизмах блокирующего действия препарата SB-408124 на самостимуляцию латерального гипоталамуса, активированную психостимулятором β-фенилизопропиламином (ФИПА).

Материалы и методы. Крысам-самцам линии Вистар на фоне предварительно введенного психостимулятора (ФИПА, 1 мг/кг в/бр) в центральное ядро миндалины или в ядро ложа конечной полоски (bed nucleus of the stria terminalis — BNST) унилатерально вводили антагонист орексина SB-408124 (1 мкг/мкл). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией в префронтальной коре, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме левой и правой сторон мозга отдельно определяли содержание моноаминов и их метаболитов: норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ), диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

Результаты. На фоне ФИПА микроинъекции SB-408124 в правое центральное ядро миндалины вызывали следующие эффекты: в префронтальной коре — повышение уровня ГВК и 5-ГТ справа, а 5-ГИУК — слева; в гиппокампе — билатеральное возрастание содержания НА и ГВК, а 5-ГТ — справа; в стриатуме — билатеральное повышение уровня ДА и левостороннее повышение ГВК, 5-ГТ и 5-ГИУК. Микроинъекции в левое центральное ядро миндалины вызывали: в стриатуме — правостороннее снижение уровня НА и возрастание 5-ГТ, а также левостороннее снижение уровня ДА и ДОФУК; в обонятельном бугорке — левостороннее повышение ГВК. Микроинъекции в правое BNST вызывали: в префронтальной коре — левостороннее снижение уровня НА и ДА, в стриатуме — билатеральное снижение уровня ДОФУК, правостороннее повышение 5-ГТ и левостороннее — 5-ГИУК; в обонятельном бугорке — левостороннее повышение уровня ГВК. Микроинъекции в левое BNST вызывали в левом стриатуме повышение уровня 5-ГТ; в левом обонятельном бугорке — снижение уровня ДОФУК и 5-ГИУК.

Заключение. Правосторонние микроинъекции вызывают большее число изменений показателей обмена моноаминов, чем левосторонние. Введение SB-408124 в правые структуры расширенной миндалины увеличивает содержание 5-ГИУК в левом стриатуме, при этом микроинъекции в BNST приводят к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины — в контралатеральном.

Ключевые слова: антагонист орексина; BNST; центральное ядро миндалины; моноамины; асимметрия головного мозга.

Как цитировать:
Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 48–62. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321621

Рукопись получена: 11.02.2023 **Рукопись одобрена:** 15.03.2023 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321621
Research Article

Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action

Inessa V. Karpova, Eugeny R. Bychkov, Andrei A. Lebedev, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The search for new drugs potentially effective in stopping the development of pathological addictions is an urgent task of experimental psychopharmacology.

AIM: To examine the participation of brain monoaminergic systems in the mechanisms of the blocking effect of SB-408124 on the self-stimulation of the lateral hypothalamus activated with the psychostimulant β-phenylisopropylamine (PIPA) treatment.

MATERIALS AND METHODS: Male Wistar rats pre-administered with psychostimulant (PIPA, 1 mg/kg intraperitoneally) were unilaterally injected with an orexin antagonist SB-408124 (1 μg in 1 μL) into the central nucleus of the amygdala or the bed nucleus of the stria terminalis (BNST). High-performance liquid chromatography with electrochemical detection was used to determine the levels of monoamines and their metabolites: norepinephrine (NA), dopamine (DA), serotonin (5-HT), dioxyphenylacetic (DOPAC), homovaniline (HVA), and 5-hydroxyindolacetic (5-HIAA) acids on the left and right sides of the prefrontal cortex, hippocampus, striatum, and olfactory tubercle.

RESULTS: Under the action of PIPA, microinjections of SB-408124 into the right central nucleus of the amygdala induced the following effects: prefrontal cortex, an increase in the levels of HVA and 5-HT on the right side and 5-HIAA on the left; hippocampus, bilateral increase in the levels of NA and HVA and 5-HT on the right; striatum, bilateral increase in the level of DA and the left-sided increase in HVA, 5-HT, and 5-HIAA. Microinjections into the left central nucleus of the amygdala caused a right-sided decrease in NA levels, an increase in 5-HT levels, and a left-sided decrease in DA and DOPAC levels in the striatum and a left-sided increase in HVA level in the olfactory tubercle. Microinjections into the right BNST caused a left-sided decrease in the levels of NA and DA in the prefrontal cortex, bilateral decrease in DOPAC levels, a right-sided increase in 5-HT levels, and a left-sided increase in 5-HIAA levels in the striatum; and a left-sided increase in HVA levels in the olfactory tubercle. Microinjections into the left BNST caused increased 5-HT levels in the left striatum and decreased DOPAC and 5-HIAA levels in the left olfactory tubercle.

CONCLUSIONS: Right-sided microinjections cause a greater number of changes in monoamine metabolism than left-sided ones. The introduction of SB-408124 into the right structures of the enlarged amygdala increases 5-HIAA levels in the left striatum, whereas microinjections in BNST lead to increased 5-HT levels in the ipsilateral striatum and in the contralateral in the central nucleus of the amygdala

Keywords: BNST; brain asymmetry; central amygdala nucleus; monoamines; orexin antagonist.

To cite this article:
Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):49–62. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321621

Received: 11.02.2023 **Accepted:** 15.03.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Поиск новых препаратов, потенциально способных купировать развитие патологических зависимостей — одна из актуальных задач экспериментальной психофармакологии. Одной из моделей зависимого поведения у животных является самостимуляция латерального гипоталамуса через предварительно вживленные электроды, которая значительно усиливается при внутрибрюшинном введении психостимулятора [1, 2]. Выяснено, что данный эффект блокируется при локальном введении антагониста орексиновых рецепторов первого типа (OX1R) — SB-408124 в структуры расширенной миндалины — в ее центральное ядро [3] и ядро ложа конечной полоски (bed nucleus of stria terminalis — BNST) [4].

Цель исследования — изучить участие центральных моноаминергических систем в механизмах блокирующего действия препарата SB-408124 на самостимуляцию латерального гипоталамуса, активированную психостимулятором β-фенилизопропиламином (ФИПА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 25 взрослых половозрелых самцах крыс линии Вистар весом 350–400 г. Перед началом экспериментов животные были разделены на следующие группы: 11 крыс не подвергали хирургическому воздействию, а на остальных 25 животных моделировали условия, в которых ранее было изучено действие антагониста орексина на усиленную самостимуляцию [3, 4]. Для этого под нембуталовым наркозом крысам в латеральный гипоталамус билатерально вживляли монополярные нихромовые электроды в стеклянной изоляции, а в структуры расширенной миндалины унилатерально — направляющие канюли из нержавеющей стали диаметром 0,2 мм. Координаты для вживления определяли по атласу [5]. Электроды вживляли по координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, H = 8,4 мм от поверхности черепа [6, 7], направляющие в центральное ядро миндалины — по координатам: AP = 2,8 мм назад от брегмы, SD = 3,9 мм латерально от сагитального шва, H = 8,2 мм от поверхности черепа [3], а в BNST — AP = 0,5 мм назад от брегмы, SD = 1,5 мм латерально от сагитального шва, H = 6,7 мм от поверхности черепа [4]. После операции вплоть до окончания эксперимента животных содержали в индивидуальных жилых клетках.

Эксперименты проводили не ранее 10 дней после операции. В день эксперимента 5 неоперированным и всем 20 оперированным животным внутрибрюшинно вводили психостимулятор β-фенилизопропиламин (ФИПА, 1 мг/кг в/бр), через 10 мин через вживленные канюли 8 крысам (4 — в левое и 4 — в правое) в центральное ядро миндалины, а 11 (5 — в левое и 6 — в правое) BNST локально вводили SB-408124 (Sigma-Aldrich, США) в дозе 1 мкг/1 мкл на крысу, в течение 30 с [3, 4]. Стимуляцию латерального гипоталамуса в данном эксперименте не проводили. В качестве контрольной группы ложнооперированных животных, находящихся под действием психостимулятора, были использованы 6 оперированных крыс, которые не получали микроинъекций препарата. Через 15 мин после микроинъекции крыс декапитировали. Ложнооперированных и интактных крыс, получавших только ФИПА, декапитировали через 25 мин после введения данного препарата. Пять интактных крыс, не получавших инъекций ФИПА, также декапитировали.

Из левой и правой половин мозга крыс выделяли префронтальную кору, обонятельный бугорок, стриатум и гиппокамп. Содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе Beckman Coulter (Beckman Coulter Inc., США) [8]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 (Rheodyne LLC, США) с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex (4,6 × 250,0 мм) с сорбентом Sphere Clone 5 u ODS(2) (Phenomenex Inc., США) и амперометрический детектор LC-4C BAS (Bioanalytical Systems Inc., США). Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале + 0,70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитратно-фосфатный буфер с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ EDTA и 7,5 % ацетонитрила (pH 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 мин.

Показатели, измеренные в одноименных левых и правых структурах, анализировали отдельно. В общей сложности статистической обработке подлежали по меньшей мере 72 переменных, из которых 48 были полностью независимыми (концентрации анализируемых веществ), а 24 представляли собой соотношения метаболит/медиатор.

Результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism (GraphPad Software Inc. США), версия 6.0. Для определения соответствия формы распределения нормальному применяли критерий Колмогорова — Смирнова, объединяя все данные, относящиеся к конкретному показателю, измеренному в каждой структуре мозга с определенной стороны. Различия между группами оценивали с использованием метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), применяя в качестве апостериорного тест наименьшей значимой разницы Фишера. Аналогичные данные, соответствующие левой и правой стороне мозга, сравнивали попарно, используя парный *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Эффективность право- и левосторонних микроинъекций оценивали по доле выявленных различий между группами крыс, получавших психостимулятор,

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321621

от общего числа независимых переменных ($n = 48$). Различия эффективности лево- и правосторонних микроинъекций оценивали, используя метод сравнения вероятностей двух биномиальных распределений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали отсутствие различий в показателях обмена моноаминов у неоперированных и ложнооперированных крыс, получавших ФИПА. Поэтому все животные, которым вводили ФИПА, не получавшие микроинъекций SB-408124, были объединены в одну группу. Известно, что психостимуляторы амфетаминового ряда преимущественно воздействуют на катехоламинергические системы [10]. Однако в наших экспериментах ФИПА не влиял на уровень НА ни в одной из исследованных областей мозга, а его действие на содержание ДА проявилось только в подкорковых структурах (табл. 1–8). При этом уровень ДА билатерально повышался только в обонятельном бугорке ($p < 0,05$, рис. 1, табл. 3, 7), а в стриатуме данный эффект проявлялся только с левой стороны ($p < 0,05$, рис. 2, табл. 4, 8). Поскольку соотношение ГВК/ДА в левом стриатуме снижалось ($p < 0,01$, см. рис. 2, табл. 4, 8), можно предположить, что повышенное содержание ДА связано с левосторонним снижением выброса данного медиатора.

В префронтальной коре ФИПА значимо снижал уровень 5-ГИУК ($p < 0,05$, рис. 3, табл. 1, 5). В гиппокампе психостимулятор не вызывал статистически значимых изменений показателей обмена моноаминов, однако приводил к появлению асимметрии с преобладанием содержания ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК ($p < 0,05$, рис. 4, табл. 2, 6) с правой стороны.

Эффекты введения SB-408124 в центральное ядро миндалины зависели от стороны инъекции, чаще всего проявлялись только на одной стороне мозга. Единственной «зеркально симметричной» реакцией на данное воздействие было повышение уровня 5-ГТ в контралатеральном стриатуме ($p < 0,05$ слева и $p = 0,0524$ справа, рис. 5, табл. 4). Более того, в стриатуме и гиппокампе при введении SB-408124 в левое и правое центральное

Таблица 1. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в префронтальной коре у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 1. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the prefrontal cortex in male Wistar rats upon unilateral injection of SB-408124 into the central amygdala nucleus

Воздействие психостимулятора	**–**		**β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно**					
Сторона микроинъекции[1]	**–**				**ипси-**	**контра-**	**контра-**	**ипси-**
Группа животных	**интактные**		**β-фенилизопропиламин**		**SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины**		**SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины**	
Сторона мозга	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**
НА	0,516 ± 0,050	0,335 ± 0,077 $^{(\#)AC}p = 0,0578$	0,417 ± 0,061	0,357 ± 0,060	0,173 ± 0,134$^{\#*}$	0,368 ± 0,251	0,495 ± 0,117$^{\#}$	0,523 ± 0,103
ДА	0,438 ± 0,114	0,396 ± 0,112	0,424 ± 0,076	0,352 ± 0,076	0,244 ± 0,145	0,294 ± 0,210	0,472 ± 0,202	0,409 ± 0,176
ДОФУК	0,443 ± 0,142	0,461 ± 0,126	0,392 ± 0,097	0,404 ± 0,085	0,246 ± 0,197	0,339 ± 0,279	0,674 ± 0,232	0,569 ± 0,187
ДОФУК/ДА	1,045 ± 0,114	1,294 ± 0,235	0,885 ± 0,108	1,097 ± 0,149	0,675 ± 0,249	0,812 ± 0,169	1,194 ± 0,123	1,205 ± 0,244
ГВК	0,042 ± 0,028	0,003 ± 0,003	0,018 ± 0,012	0,012 ± 0,011	0,099 ± 0,099	0,011 ± 0,011$^{\#}$	0,060 ± 0,060	0,083 ± 0,053$^{\#*\&}$
ГВК/ДА	0,425 ± 0,380	0,087 ± 0,086	0,081 ± 0,052	0,034 ± 0,031	0,717 ± 0,717	0,097 ± 0,097	0,988 ± 0,988	0,429 ± 0,254
5-ГТ	0,110 ± 0,026	0,085 ± 0,012	0,097 ± 0,017	0,084 ± 0,005	0,119 ± 0,030	0,125 ± 0,044	0,175 ± 0,061	0,149 ± 0,039$^{*\&}$
5-ГИУК	0,293 ± 0,088	0,206 ± 0,039	0,125 ± 0,017*	0,125 ± 0,015*	0,192 ± 0,113	0,256 ± 0,161	0,407 ± 0,140$^{\&}$	0,320 ± 0,149
5-ГИУК/5-ГТ	2,779 ± 0,572	2,585 ± 0,604	1,745 ± 0,390	1,555 ± 0,217	1,309 ± 0,489	1,760 ± 0,526	2,014 ± 0,324	2,730 ± 1,078

$^{*}p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{\&}p < 0,05$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин (ФИПА); $^{\#}p < 0,05$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в центральное ядро миндалины с той же стороны мозга, и таким же показателем после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA; $^{(\#)AC}p = 0,0578$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по парному *t*-критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

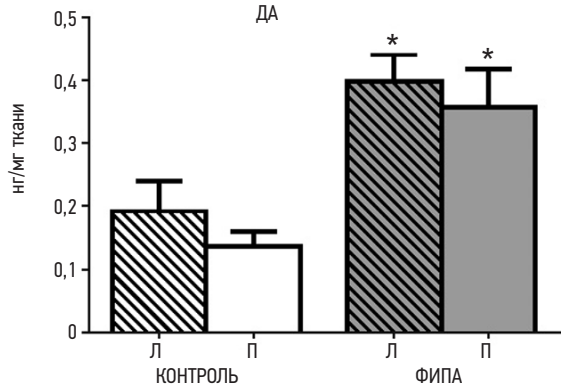

Рис. 1. Изменение уровня дофамина (ДА) в обонятельном бугорке под действием β-фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β-фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. *$p < 0,05$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных по *t*-критерию Стьюдента

Fig. 1. Changes in the level of dopamine (DA) in the olfactory tubercle under the action of β-phenylisopropylamine. Animal groups: control, received physiological solution; ФИПА, received β-phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. *$p < 0.05$, significant differences from the corresponding parameter measured in intact animals by Student's *t*-test

Таблица 2. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в гиппокампе у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 2. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the hippocampus of male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the central nucleus of the amygdala

Воздействие психостимулятора	**–**		**β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно**					
Сторона микроинъекции[1]	**–**				**ипси-**	**контра-**	**контра-**	**ипси-**
Группа животных	**интактные**		**β-фенилизопропиламин**		**SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины**		**SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины**	
Сторона мозга	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**
НА	0,397 ± 0,141	0,250 ± 0,092	0,393 ± 0,108	0,452 ± 0,072$^{\#AC}$	0,383 ± 0,088	0,445 ± 0,096$^{\#}$	0,952 ± 0,314$^{*\&}$	0,894 ± 0,112$^{\#***\&\&}$
ДА	0,311 ± 0,106	0,253 ± 0,086	0,229 ± 0,056	0,307 ± 0,061$^{\#AC}$	0,272 ± 0,083	0,339 ± 0,088	0,473 ± 0,369	0,495 ± 0,052
ДОФУК	0,435 ± 0,183	0,354 ± 0,182	0,334 ± 0,079	0,445 ± 0,074	0,367 ± 0,059	0,458 ± 0,177	0,801 ± 0,372 $^{(\&)}p = 0,0658$	0,820 ± 0,253 $^{(*)}p = 0,059$ $^{(\&)}p = 0,0895$
ДОФУК/ДА	1,096 ± 0,272	1,254 ± 0,438	1,277 ± 0,191	1,963 ± 0,326	1,462 ± 0,181	1,195 ± 0,249	2,200 ± 0,000	1,792 ± 0,446
ГВК	0,090 ± 0,031	0,134 ± 0,054	0,069 ± 0,020	0,074 ± 0,014	0,136 ± 0,042	0,105 ± 0,055$^{\#}$	0,201 ± 0,048$^{*\&\&}$	0,376 ± 0,107$^{\#**\&\&}$
ГВК/ДА	0,477 ± 0,160	0,450 ± 0,108	0,273 ± 0,097	0,320 ± 0,111	0,509 ± 0,140	0,291 ± 0,183$^{\#}$	0,546 ± 0,308	0,907 ± 0,100$^{\#*\&}$
5-ГТ	0,098 ± 0,028	0,082 ± 0,026	0,085 ± 0,018	0,121 ± 0,022$^{\#\#AC}$	0,122 ± 0,021	0,086 ± 0,021$^{\#\#}$	0,131 ± 0,038	0,287 ± 0,098$^{\#\#**\&\&}$
5-ГИУК	0,234 ± 0,038	0,247 ± 0,034	0,177 ± 0,019	0,217 ± 0,012$^{\#AC}$	0,212 ± 0,047	0,139 ± 0,027$^{\#\#*(\&)}$ $p = 0,0728$	0,289 ± 0,021	0,282 ± 0,058$^{\#\#}$
5-ГИУК/5-ГТ	3,063 ± 0,689	3,386 ± 0,741	2,778 ± 0,480	2,697 ± 0,602	1,754 ± 0,281	1,88 ± 0,50$^{\#AC}$	1,832 ± 0,257	1,271 ± 0,278 $^{(*)}p = 0,0780$

*$p < 0,05$, ***$p < 0,001$, $^{(*)}p > 0,05$ — отличия от соответствующего показателя интактных животных; $^{\&}p < 0,05$, $^{\&\&}p < 0,01$, $^{(\&)}p > 0,05$ — отличия от соответствующего показателя животных, получавших β-фенилизопропиламин (ФИПА); $^{\#}p < 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 по результатам ANOVA; $^{\#AC}p < 0,05$, $^{\#\#AC}p < 0,01$ — различия между показателями левой и правой стороны мозга по парному *t*-критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

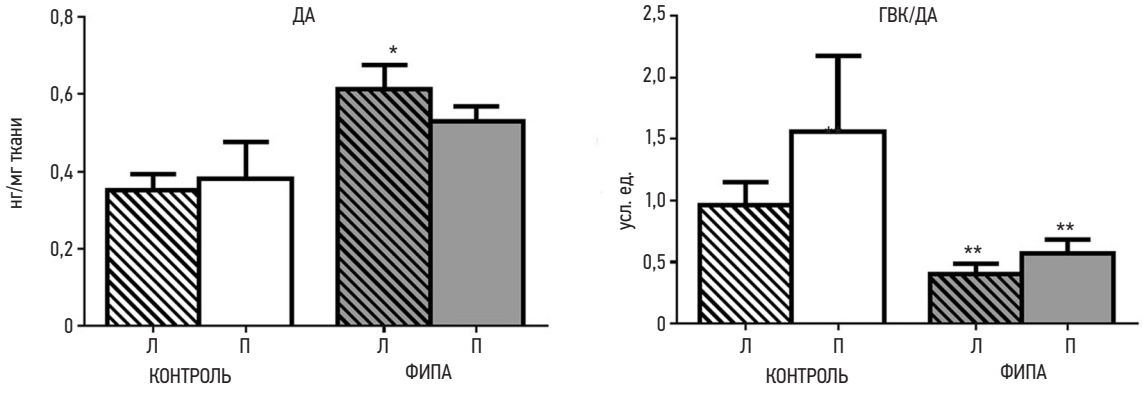

Рис. 2. Изменение уровня дофамина (ДА) и соотношения гомованилиновой кислоты и дофамина (ГВК/ДА) в стриатуме под действием β-фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β-фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. *p < 0,05, **p < 0,01 — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных по t-критерию Стьюдента

Fig. 2. Changes in dopamine (ДА) level and the homovanilinic acid-to-dopamine ratio (ГВК/ДА) in the striatum under the action of β-phenylisopropylamine. Animal groups: control animals received saline, whereas ФИПА animals received β-phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. *p < 0.05, **p < 0.01, significant differences from the corresponding parameters measured in intact animals by Student's t-test

Таблица 3. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в обонятельном бугорке у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 3. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the olfactory tubercle in male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the central nucleus of the amygdala

Воздействие психостимулятора	**–**		**β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно**					
Сторона микроинъекции[1]	**–**				**ипси-**	**контра-**	**контра-**	**ипси-**
Группа животных	**интактные**		**β-фенилизопропиламин**		**SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины**		**SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины**	
Сторона мозга	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**
НА	0,184 ± 0,037	0,096 ± 0,026	0,344 ± 0,054	0,283 ± 0,074	0,417 ± 0,144	0,525 ± 0,062** $^{(\&)}p$ = 0,0690	0,396 ± 0,055	0,455 ± 0,172*
ДА	0,192 ± 0,049	0,136 ± 0,023	0,398 ± 0,042*	0,358 ± 0,059*	0,392 ± 0,175	0,475 ± 0,133**	0,396 ± 0,114	0,387 ± 0,071*
ДОФУК	0,556 ± 0,102	0,475 ± 0,110	0,800 ± 0,097	0,669 ± 0,120	0,736 ± 0,250	1,028 ± 0,072* $^{(\&)}p$ = 0,0789	0,671 ± 0,149	0,854 ± 0,187 $^{(\#AC)}p$ = 0,0584 $^{(*)}p$ = 0,0887
ДОФУК/ДА	2,732 ± 0,682	2,409 ± 0,438	2,081 ± 0,204	1,779 ± 0,239	1,719 ± 0,279	3,989 ± 2,182	1,835 ± 0,388	2,156 ± 0,253
ГВК	0,060 ± 0,038	0,103 ± 0,052	0,050 ± 0,027	0,124 ± 0,038	0,250 ±0,142 $^{\#*\&}$	0,161 ± 0,087	0,034 ± 0,028$^{\#}$	0,131 ± 0,044
ГВК/ДА	0,759 ± 0,491	0,794 ± 0,366	0,182 ± 0,107	0,408 ± 0,175	0,794 ± 0,472	0,333 ± 0,123	0,164 ± 0,149	0,313 ± 0,115
5-ГТ	0,142 ± 0,031	0,138 ± 0,027	0,193 ± 0,025	0,191 ± 0,018	0,176 ± 0,046	0,158 ± 0,024	0,169 ± 0,025	0,183 ± 0,038
5-ГИУК	0,304 ± 0,031	0,261 ± 0,052	0,362 ± 0,040	0,316 ± 0,019	0,339 ± 0,068	0,401 ± 0,044*	0,313 ± 0,035	0,375 ± 0,073
5-ГИУК/5-ГТ	1,665 ± 0,398	2,126 ± 0,521	1,896 ± 0,245	1,783 ± 0,171	2,057 ± 0,243	2,685 ± 0,405	1,926 ± 0,266	2,153 ± 0,28

$^{(*)}p$ = 0,0887, *p < 0,05, ***p < 0,001 — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{\&}p$ < 0,05, $^{(\&)}p$ > 0,05 (выраженные тенденции, конкретные значения p указаны в таблице) — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин (ФИПА); $^{\#}p$ < 0,05 — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 — по результатам ANOVA; $^{(\#AC)}p$ = 0,0584 — различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга по парному t-критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

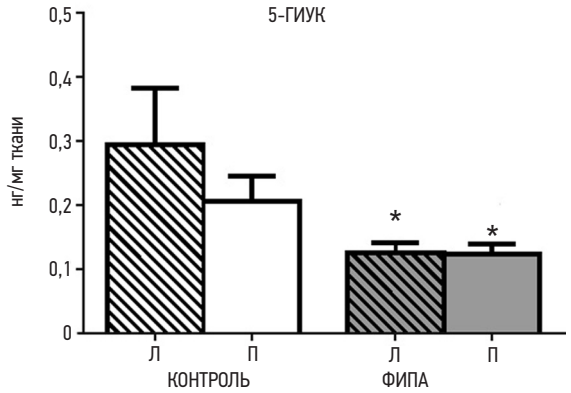

Рис. 3. Изменение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в префронтальной коре под действием β-фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β-фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. *$p < 0,05$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных по *t*-критерию Стьюдента

Fig. 3. Change in 5-hydroxyindoleacetic acid (5-ГИУК) level in the prefrontal cortex under the action of β-phenylisopropylamine. Animal groups: control animals received saline, whereas ФИПА animals received β-phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. *$p < 0.05$, significant differences from the corresponding parameter measured in intact animals by Student's *t*-test

Таблица 4. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в стриатуме у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в центральное ядро миндалины

Table 4. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the striatum of male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the central nucleus of the amygdala

Воздействие психостимулятора	**–**		**β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно**					
Сторона микроинъекции[1]	**–**				**ипси-**	**контра-**	**контра-**	**ипси-**
Группа животных	**интактные**		**β-фенилизопропиламин**		**SB-408124 1 мкг/мкл в левое центральное ядро миндалины**		**SB-408124 1 мкг/мкл в правое центральное ядро миндалины**	
Сторона мозга	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**
НА	0,497 ± 0,095	0,467 ± 0,078	0,434 ± 0,050	0,473 ± 0,063	0,356 ± 0,130	0,230 ± 0,083 $^{(\#)}p = 0,064$ $^{(*)}p = 0,0633^{\&}$	0,471 ± 0,084	0,489 ± 0,051 $^{(\#)}p = 0,0640$
ДА	0,353 ± 0,040	0,381 ± 0,095	0,614 ± 0,061*	0,530 ± 0,039	0,253 ± 0,073$^{\#\#\&}$	0,609 ± 0,209	0,952 ± 0,286$^{\#\#**\&}$	1,069 ± 0,496$^{*\&}$
ДОФУК	1,338 ± 0,198	1,269 ± 0,178	1,251 ± 0,109	1,295 ± 0,107	0,556 ± 0,156$^{\#\#\#**\&\&}$	0,693 ± 0,255	1,700 ± 0,182$^{\#\#\#}$	2,392 ± 1,008
ДОФУК/ДА	2,670 ± 0,244	3,441 ± 0,780	2,274 ± 0,313	2,626 ± 0,337	1,625 ± 0,730	1,179 ± 0,353$^{**\&}$	2,060 ± 0,366	2,381 ± 0,175
ГВК	0,342 ± 0,027	0,344 ± 0,046	0,233 ± 0,050	0,247 ± 0,047	0,262 ± 0,017$^{\#}$	0,315 ± 0,070	0,550 ± 0,113$^{\#*\&\&}$	0,376 ± 0,107
ГВК/ДА	0,959 ± 0,189	1,558 ± 0,620	0,400 ± 0,084*	0,569 ± 0,111	1,563 ± 0,341$^{\#*\&\&\&}$	0,698 ± 0,284	0,703 ± 0,224	0,560 ± 0,196$^{\#}$ $^{(*)}p = 0,0612$
5-ГТ	0,168 ± 0,024	0,098 ± 0,033	0,125 ± 0,030	0,112 ± 0,021	0,165 ± 0,026 $^{(\#)}p = 0,0583$	0,194 ± 0,029* $^{(\&)}p = 0,0524$	0,259 ± 0,033$^{*\&(\#)}$ $p = 0,0583$	0,177 ± 0,036$^{\#AC}$
5-ГИУК	0,268 ± 0,028	0,206 ± 0,027	0,231 ± 0,022	0,231 ± 0,018	0,188 ± 0,016$^{\#}$	0,238 ± 0,023	0,361 ± 0,136$^{\#}$ $^{(\&)}p = 0,0533$	0,241 ± 0,080$^{\#AC}$
5-ГИУК/5-ГТ	1,661 ± 0,132	3,251 ± 0,827	1,772 ± 0,419	2,218 ± 0,354	1,215 ± 0,190	1,260 ± 0,311*	1,738 ± 1,233	1,283 ± 0,154*

*$p < 0,05$, **$p < 0,01$, $^{(*)}p > 0,05$ — отличия от соответствующего показателя интактных животных; $^{\&}p < 0,05$, $^{\&\&}p < 0,01$, $^{\&\&\&}p < 0,001$, $^{(\&)}p > 0,05$ — отличия от соответствующего показателя животных, получавших β-фенилизопропиламин (ФИПА); $^{\#}p < 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#\#\#}p < 0,001$, $^{(\#)}p > 0,05$ — различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 — по результатам ANOVA; $^{\#AC}p < 0,05$ — различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга по парному *t*-критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

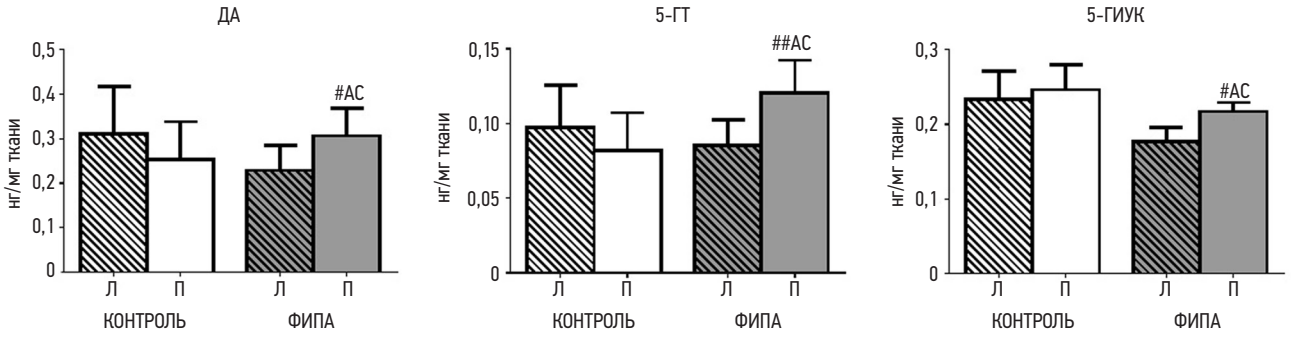

Рис. 4. Появление асимметрии содержания дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в гиппокампе под действием β-фенилизопропиламина. Группы животных: контроль — получавшие физиологический раствор, ФИПА — получавшие β-фенилизопропиламин. Заштрихованными столбиками (Л) показано значение соответствующего параметра в левом полушарии, незаштрихованными (П) — в правом. $^{\#AC}p < 0,05$, $^{\#\#AC}p < 0,01$ — проявления асимметрии (различия между аналогичными показателями левой и правой стороны мозга) — по *t*-критерию Стьюдента

Fig. 4. Asymmetry in the levels of dopamine (ДА), serotonin (5-ГТ), and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-ГИУК) in the hippocampus under the action of β-phenylisopropylamine. Animal groups: control animals received saline, whereas ФИПА animals received β-phenylisopropylamine. The shaded bars (Л) show the value of the corresponding parameter in the left hemisphere and the unshaded (П) in the right hemisphere. $^{\#AC}p < 0.05$, $^{\#\#AC}p < 0.01$, manifestations of asymmetry (differences between similar parameters on the left and right sides of the brain) by Student's *t*-criterion

Таблица 5. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в префронтальной коре у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 5. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the prefrontal cortex in male Wistar rats with the unilateral injection of SB-408124 into the bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	**–**		**β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно**					
Сторона микроинъекции[1]	**–**				**ипси-**	**контра-**	**контра-**	**ипси-**
Группа животных	**интактные**		**β-фенилизопропиламин**		**SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST**		**SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST**	
Сторона мозга	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**	**левая**	**правая**
НА	0,516 ± 0,050	0,335 ± 0,077	0,417 ± 0,061	0,357 ± 0,060	0,331 ± 0,031$^{\#}$	0,425 ± 0,051$^{\#}$	0,063 ± 0,044$^{\#***\&\&\&}$	0,127 ± 0,062$^{\#}$ $^{(\&)}p$ = 0,0530
ДА	0,438 ± 0,114	0,396 ± 0,112	0,424 ± 0,076	0,352 ± 0,076	0,450 ± 0,192$^{\#}$	0,472 ± 0,104	0,078 ± 0,049$^{\#*\&}$	0,267 ± 0,142
ДОФУК	0,443 ± 0,142	0,461 ± 0,126	0,392 ± 0,097	0,404 ± 0,085	0,524 ± 0,138$^{\#}$	0,492 ± 0,084	0,100 ± 0,068$^{\#}$	0,334 ± 0,162
ДОФУК/ДА	1,045 ± 0,114	1,294 ± 0,235	0,885 ± 0,108	1,097 ± 0,149	1,080 ± 0,217	1,149 ± 0,232	0,926 ± 0,278	1,131 ± 0,266
ГВК	0,042 ± 0,028	0,003 ± 0,003	0,018 ± 0,012	0,012 ± 0,011	0,065 ± 0,065	0,083 ± 0,080	0,026 ± 0,026	0,024 ± 0,021
ГВК/ДА	0,425 ± 0,380	0,087 ± 0,086	0,081 ± 0,052	0,034 ± 0,031	0,187 ± 0,187	0,102 ± 0,097	0,000 ± 0,000	0,189 ± 0,116
5-ГТ	0,110 ± 0,026	0,085 ± 0,012	0,097 ± 0,017	0,084 ± 0,005	0,154 ± 0,069	0,116 ± 0,041	0,085 ± 0,021	0,091 ± 0,041
5-ГИУК	0,293 ± 0,088	0,206 ± 0,039	0,125 ± 0,017*	0,125 ± 0,015*	0,180 ± 0,046	0,154 ± 0,042	0,049 ± 0,015**	0,088 ± 0,023*
5-ГИУК/5-ГТ	2,779 ± 0,572	2,585 ± 0,604	1,745 ± 0,390	1,555 ± 0,217*	1,937 ± 0,824	1,658 ± 0,506	0,930 ± 0,290*	1,303 ± 0,293*

$^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{(\&)}p = 0,0530$, $^{\&}p < 0,05$, $^{\&\&\&}p < 0,001$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин; $^{\#}p < 0,05$ — различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в BNST с той же стороны мозга, и таким же показателем после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

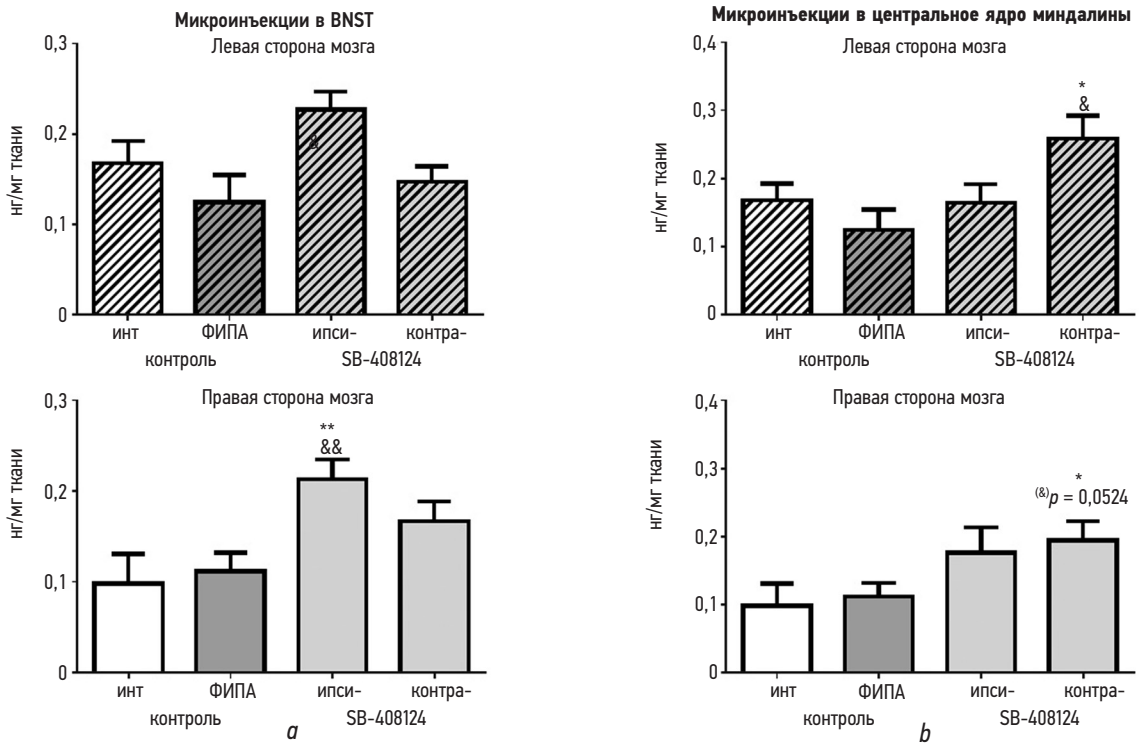

Рис. 5. Изменения содержания серотонина (5-ГТ) в стриатуме под влиянием унилатеральных микроинъекций SB-408124: *a* — в BNST (ипсилатеральные эффекты); *b* — в центральное ядро миндалины (контралатеральные эффекты). Группы животных: инт — интактные, ФИПА — после внутрибрюшинного введения ФИПА (1 мг/кг веса), ипси- — после микроинъекции SB-408124 на соответствующей стороне мозга, контра- — после микроинъекции с противоположной стороны. $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{(\&)}p = 0,0524$, $^{\&}p < 0,05$, $^{\&\&}p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших ФИПА — по результатам ANOVA

Fig. 5. Changes in serotonin (5-ГТ) levels in the striatum following unilateral microinjections of SB-408124: (*a*) in BNST (ipsilateral effects) and (*b*) in the central nucleus of the amygdala (contralateral effects). Animal groups: int, intact; ФИПА, after intraperitoneal injection of phenylisopropylamine (1 mg/kg weight); ipsi-, after microinjection of SB-408124 on the corresponding side of the brain; and contra-, after microinjection on the contralateral side. $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, significant differences from the corresponding index measured in intact animals; $^{(\&)}p = 0.0524$, $^{\&}p < 0.05$, $^{\&\&}p < 0.01$, differences from the corresponding index measured in animals receiving phenylisopropylamine, based on analysis of variance

ядро миндалины были зарегистрированы два противоположных эффекта. В стриатуме при левосторонней инъекции уровень ДА на стороне микроинъекции снижался ($p < 0,05$), а при правосторонней билатерально возрастал ($p < 0,05$, см. табл. 4). Инъекция препарата в левое центральное ядро миндалины вызывала тенденцию к снижению 5-ГИУК в контралатеральном (правом) гиппокампе ($p = 0,0728$), а правосторонняя — приводила к повышению соответствующего показателя в контралатеральном (левом) гиппокампе ($p < 0,05$, см. табл. 2).

Остальные эффекты правых и левых микроинъекций препарата в центральное ядро миндалины, хотя и не были противоположными, проявлялись только при микроинъекциях, выполненных с определенной стороны. Левосторонние инъекции SB-408124 вызывали следующие изменения уровня моноаминов в структурах переднего мозга. В левой коре снижалось содержание НА (по сравнению с интактными крысами, $p < 0,05$, см. табл. 1), в левом стриатуме — ДОФУК ($p < 0,01$) и ДА ($p < 0,05$, табл. 4). Кроме того, левосторонняя инъекция антагониста орексина в левом обонятельном бугорке вызывала возрастание уровня ГВК ($p < 0,05$), а в правом — 5-ГИУК ($p < 0,05$), а также аналогичные тенденции в отношении НА ($p = 0,0690$) и ДОФУК ($p = 0,0789$) (см. табл. 3).

Введение SB-408124 в правое центральное ядро миндалины вызывало другие изменения. В правой (ипсилатеральной) коре возрастал уровень ГВК ($p < 0,05$) и 5-ГТ ($p < 0,05$), а в левой (контралатеральной) — 5-ГИУК ($p < 0,05$, табл. 3). В гиппокампе правосторонняя инъекция приводила к билатеральному возрастанию уровня НА ($p < 0,05$ — справа и $p < 0,01$ — слева), а также правостороннему повышению уровня 5-ГТ ($p < 0,01$) и ГВК ($p < 0,01$, см. табл. 2). Аналогичная тенденция проявлялась в отношении содержания ДОФУК ($p = 0,0895$).

Важно отметить, что при данном воздействии возрастал уровень 5-ГИУК в левом (контралатеральном) гиппокампе, в то время как симметричное воздействие приводило к противоположному результату. Правосторонняя инъекция препарата в центральное ядро миндалины, кроме упомянутого выше повышения уровня 5-ГТ, вызывала возрастание уровня 5-ГИУК ($p = 0,0533$) и ГВК ($p < 0,01$)

в левом (контралатеральном) стриатуме (табл. 4). В обонятельном бугорке данное воздействие приводило к увеличению содержания НА и тенденции к появлению правосторонней асимметрии по содержанию ДОФУК ($p = 0{,}0584$, см. табл. 3).

В целом по сравнению с крысами, получавшими только фенамин, при микроинъекциях SB-408124 в правое центральное ядро миндалины были обнаружены достоверные отличия по 25,00 % измеренных показателей, а в левое — только по 4,17 % (в табл. 1–4 помечены значком «$^{\&}$»). Сравнение вероятностей двух соответствующих биномиальных распределений показывает, что правосторонние микроинъекции вызывали достоверно больше эффектов, чем левосторонние ($p < 0{,}0001$).

Результаты исследования параметров МА-ергических систем у крыс после унилатеральных микроинъекций SB-408124 в BNST на фоне введения ФИПА представлены в таблицах 5–8. Как было описано выше, в гиппокампе под влиянием ФИПА количественные показатели МА-ергических систем достоверно не изменялись, однако появлялась асимметрия с преобладанием ДА, 5-ГТ и 5-ГИУК с правой стороны ($p < 0{,}05$, см. табл. 2, 6). В гиппокампе единственным эффектом инъекции SB-408124 в BNST, не зависящим от стороны микроинъекции, было исчезновение асимметрии, вызванной введением ФИПА (см. табл. 6). Также под влиянием антагониста орексина возрастал уровень 5-ГТ ($p < 0{,}05$) и снижалось соотношение 5-ГИУК/5-ГТ ($p < 0{,}05$) в ипсилатеральном стриатуме (табл. 8, см. рис. 5). Эффекты введения SB-408124 в BNST зависели от стороны инъекции, чаще всего проявлялись только на одной стороне мозга и не были зеркально симметричными.

Левосторонняя инъекция SB-408124 способствовала возрастанию соотношения ДОФУК/ДА в гиппокампе ($p < 0{,}05$, см. табл. 6), а в обонятельном бугорке — снижению уровня метаболитов ДА (ДОФУК) и 5-ГТ (5-ГИУК) на стороне микроинъекции ($p < 0{,}05$, табл. 7). При введении SB-408124 в правое BNST таких эффектов отмечено не было. Правосторонняя инъекция SB-408124 вызывала билатеральное снижение уровня НА в префронтальной коре ($p < 0{,}05$) и приводила к уменьшению содержания ДА в левой коре ($p < 0{,}05$, см. табл. 5). В левом обонятельном бугорке на фоне данного воздействия существенно возрастал уровень ГВК (метаболита ДА), что может косвенно свидетельствовать о повышении выброса ДА в данной структуре мозга ($p < 0{,}05$, см. табл. 7).

Таблица 6. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в гиппокампе у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 6. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the hippocampus of male Wistar rats with the unilateral administration of SB-408124 in bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	**–**		**β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно**					
Сторона микроинъекции[1]	**–**				**ипси-**	**контра-**	**контра-**	**ипси-**
Группа животных	**интактные**		**β-фенилизопропиламин**		**SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST**		**SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST**	
Сторона мозга	**Левая**	**Правая**	**Левая**	**Правая**	**Левая**	**Правая**	**Левая**	**Правая**
НА	0,397 ± 0,141	0,250 ± 0,092	0,393 ± 0,108	0,452 ± 0,072$^{\#AC}$	0,367 ± 0,115	0,438 ± 0,114	0,384 ± 0,081	0,316 ± 0,076
ДА	0,311 ± 0,106	0,253 ± 0,086	0,229 ± 0,056	0,307 ± 0,061$^{\#AC}$	0,250 ± 0,080	0,202 ± 0,060	0,268 ± 0,053	0,257 ± 0,065
ДОФУК	0,435 ± 0,183	0,354 ± 0,182	0,334 ± 0,079	0,445 ± 0,074	0,398 ± 0,125	0,364 ± 0,108	0,424 ± 0,094	0,391 ± 0,116
ДОФУК/ДА	1,096 ± 0,272	1,254 ± 0,438	1,277 ± 0,191	1,963 ± 0,326	1,883 ± 0,078*	2,029 ± 0,740	1,555 ± 0,214	1,467 ± 0,171
ГВК	0,090 ± 0,031	0,134 ± 0,054	0,069 ± 0,020	0,074 ± 0,014	0,012 ± 0,010	0,116 ± 0,047	0,053 ± 0,044	0,077 ± 0,039
ГВК/ДА	0,477 ± 0,160	0,450 ± 0,108	0,273 ± 0,097	0,320 ± 0,111	0,085 ± 0,078	0,376 ± 0,266	0,177 ± 0,135	0,266 ± 0,155
5-ГТ	0,098 ± 0,028	0,082 ± 0,026	0,085 ± 0,018	0,121 ± 0,022$^{\#\#AC}$	0,075 ± 0,017	0,056 ± 0,014$^{\#}$	0,094 ± 0,013	0,089 ± 0,014$^{\#*}$
5-ГИУК	0,234 ± 0,038	0,247 ± 0,034	0,177 ± 0,019	0,217 ± 0,012$^{\#AC}$	0,167 ± 0,018	0,273 ± 0,038	0,207 ± 0,027	0,158 ± 0,040
5-ГИУК/5-ГТ	3,063 ± 0,689	3,386 ± 0,741	2,778 ± 0,480	2,697 ± 0,602	2,769 ± 0,630	3,552 ± 0,802	2,508 ± 0,663	2,292 ± 0,888

*$p < 0{,}05$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{\#}p < 0{,}05$ — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в BNST с той же стороны мозга, и таким же показателем после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA; $^{\#AC}p < 0{,}05$, $^{\#\#AC}p < 0{,}01$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга). НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

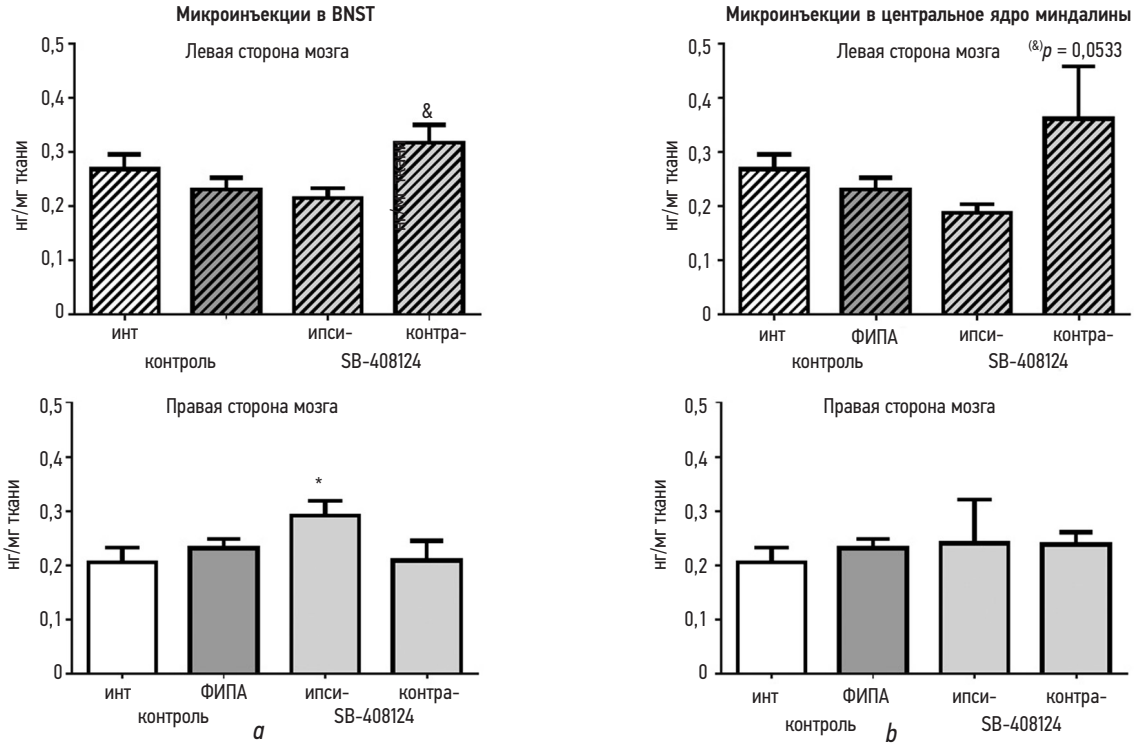

Рис. 6. Аналогичные изменения содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме под влиянием унилатеральных микроинъекций SB-408124 в ядро ложа конечной полоски (bed nucleus of the stria terminalis — BNST) (*a*) и центральное ядро миндалины (*b*): правостороннее введение антагониста орексина вызывает повышение 5-ГИУК в левом (контралатеральном) стриатуме по сравнению с животными, получавшими ФИПА. Группы животных: инт — интактные, ФИПА — после внутрибрюшинного введения ФИПА (1 мг/кг веса), ипси- — после микроинъекции SB-408124 на соответствующей стороне мозга, контра- — после микроинъекции с противоположной стороны. $^{*}p < 0,05$ — достоверные отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных. $^{\&}p < 0,05$; $^{(\&)}p = 0,0533$ — отличия от соответствующего показателя у крыс, получавших ФИПА — по результатам ANOVA

Fig. 6. Similar changes in 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAC) levels in the striatum following unilateral microinjections of SB-408124 into the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) (*a*) and central nucleus of the amygdala (*b*), right-sided injection of an orexin antagonist causes an increase in 5-HIAC levels in the left (contralateral) striatum compared with animals that received FIPA. Animal groups: int, intact; ФИПА, after intraperitoneal injection of phenylisopropylamine (1 mg/kg weight); ipsi-, after microinjection of SB-408124 on the respective sides of the brain; and contra-, after microinjection on the contralateral side. $^{*}p < 0.05$, significant differences from the corresponding index measured in intact animals. $^{\&}p < 0.05$; $^{(\&)}p = 0.0533$, differences from the corresponding index in rats receiving phenylisopropylamine by analysis of variance

В стриатуме параметры моноаминергических систем в основном также изменялись после микроинъекции в правое в BNST, при этом по сравнению с интактными крысами и животными, получавшими ФИПА, билатерально снижались показатели метаболизма ДА (ДОФУК, ДОФУК/ДА, $p < 0,05$, табл. 8). Правосторонняя микроинъекция влияла и на 5-ГТ-эргическую систему стриатума: возникала асимметрия с преобладанием 5-ГТ с левой стороны ($p < 0,05$, см. табл. 8).

Подсчет общего числа отличий от группы крыс, получавших только фенамин, показал, что правосторонние инъекции в BNST изменяли 14,58 % показателей, а левосторонние — только 6,25 % (в табл. 5–8 помечены значком «$^{\&}$»). Сравнение вероятностей двух соответствующих биномиальных распределений доказывает большую эффективность правосторонних микроинъекций ($p < 0,0001$).

Поскольку введение SB-408124 как в BNST, так и в центральное ядро миндалины вызывает сходный физиологический эффект — угнетение активированной самостимуляции латерального гипоталамуса [3, 4], можно предположить, что блокада самостимуляции связана с теми изменениями, которые окажутся общими для этих двух воздействий. Такими «совпадающими» эффектами были изменения показателей обмена 5-ГТ в стриатуме. Правосторонняя инъекция SB-408124 в любую из исследованных структур расширенной миндалины вызывала повышение уровня 5-ГИУК в левом (контралатеральном) стриатуме (см. рис. 6). Однако воздействия SB-408124 на разные области расширенной миндалины вызывали латерально-специфичные изменения содержания 5-ГТ в стриатуме: микроинъекции в BNST приводили к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины — в контралатеральном (см. рис. 5).

Данные о блокирующем влиянии SB-408124 на активированную самостимуляцию [3, 4] были получены при введении вещества через правостороннюю канюлю.

Таблица 7. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в обонятельном бугорке у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 7. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the olfactory tubercle in male Wistar rats with the unilateral administration of SB-408124 in bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	–		β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно					
Сторона микроинъекции[1]	–				ипси-	контра-	контра-	ипси-
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST		SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST	
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,184 ± 0,037	0,096 ± 0,026	0,344 ± 0,054	0,283 ± 0,074	0,381 ± 0,190	0,372 ± 0,136	0,348 ± 0,215	0,398 ± 0,158
ДА	0,192 ± 0,049	0,136 ± 0,023	0,398 ± 0,042*	0,358 ± 0,059*	0,265 ± 0,110	0,366 ± 0,144	0,302 ± 0,084	0,456 ± 0,130
ДОФУК	0,556 ± 0,102	0,475 ± 0,110	0,800 ± 0,097	0,669 ± 0,120	0,406 ± 0,117$^{\&}$	0,775 ± 0,227	0,558 ± 0,138	0,668 ± 0,173
ДОФУК/ДА	2,732 ± 0,682	2,409 ± 0,438	2,081 ± 0,204	1,779 ± 0,239	1,493 ± 0,370	2,022 ± 0,472	1,910 ± 0,099	1,150 ± 0,093$^{\#\#AC}$
ГВК	0,060 ± 0,038	0,103 ± 0,052	0,050 ± 0,027	0,124 ± 0,038	0,052 ± 0,026$^{\#}$	0,094 ± 0,055	0,234 ± 0,136$^{\#*\&}$	0,148 ± 0,050
ГВК/ДА	0,759 ± 0,491	0,794 ± 0,366	0,182 ± 0,107	0,408 ± 0,175	0,271 ± 0,174	0,424 ± 0,321	1,037 ± 0,695	0,417 ± 0,204
5-ГТ	0,142 ± 0,031	0,138 ± 0,027	0,193 ± 0,025	0,191 ± 0,018	0,144 ± 0,042	0,134 ± 0,042	0,225 ± 0,027	0,188 ± 0,034
5-ГИУК	0,304 ± 0,031	0,261 ± 0,052	0,362 ± 0,040	0,316 ± 0,019	0,206 ± 0,032$^{\&}$	0,291 ± 0,072	0,311 ± 0,043	0,255 ± 0,054
5-ГИУК/5-ГТ	1,665 ± 0,398	2,126 ± 0,521	1,896 ± 0,245	1,783 ± 0,171	1,689 ± 0,313	1,815 ± 0,556	1,411 ± 0,157	1,606 ± 0,499

*p < 0,05 — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{\&}p$ < 0,05 — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин; $^{\#}p$ < 0,05 — достоверные различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 (разница между показателем, измеренным на данной стороне мозга после микроинъекции в BNST с той же стороны мозга, и таким же показателем — после аналогичного воздействия с противоположной стороны) — по результатам ANOVA; $^{\#\#AC}p$ < 0,01 — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) по парному t-критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

Сведений о влиянии левосторонних инъекций в литературе нами не обнаружены, возможно, авторы этих работ полагали, что эффекты введения препаратов в симметричные точки мозга будут аналогичными. Однако данные настоящей работы свидетельствуют пользу того, что левосторонняя инъекция препарата была бы менее результативной. Ранее мы показали, что раздражение левого гипоталамуса приводит к более вероятному возникновению реакций приближения и выработке реакции самостимуляции, чем правого [10]. При этом именно контралатеральные (правые) микроинъекции SB-408124 вызывали повышение содержания 5-ГТ в левом гипоталамусе [11]. Полученные данные позволяют предположить, что система положительного подкрепления включает взаимодействия между структурами правой и левой половины головного мозга, причем участие в ней правых и левых одноименных структур не равнозначно. При этом ключевую роль в механизме блокирующего действия антагониста орексиновых рецепторов SB-408124 на самостимуляцию, активированную ФИПА, играет его воздействие на 5-ГТ-ергическую систему стриатума.

ВЫВОДЫ

1. Моноаминергические эффекты унилатеральных микроинъекций антагониста орексина SB-408124 в структуры расширенной миндалины зависят не только от структуры мозга, в которую вводят препарат, но и от стороны воздействия.

2. Правосторонние микроинъекции в центральное ядро миндалины и BNST в большей степени влияют на обмен моноаминов, чем левосторонние.

3. Правостороннее введение SB-408124 увеличивает содержание 5-ГИУК (метаболита 5-ГТ) в левом стриатуме, при этом микроинъекции в BNST приводят к возрастанию уровня 5-ГТ в ипсилатеральном стриатуме, а в центральное ядро миндалины — в контралатеральном. Таким образом, способность антагониста орексина блокировать усиленную самостимуляцию связана с его латерально-специфичным воздействием на серотонинергическую систему стриатума.

Таблица 8. Содержание моноаминов и их метаболитов (нг/мг ткани) в стриатуме у самцов крыс линии Вистар при унилатеральном введении препарата SB-408124 в BNST

Table 8. Levels of monoamines and their metabolites (ng/mg of tissue) in the striatum of male Wistar rats with the unilateral administration of SB-408124 in bed nucleus of the stria terminalis

Воздействие психостимулятора	–		β-фенилизопропиламин 1 мг/кг, внутрибрюшинно					
Сторона микроинъекции[1]	–				ипси-	контра-	контра-	ипси-
Группа животных	интактные		β-фенилизопропиламин		SB-408124 1 мкг/мкл в левое BNST		SB-408124 1 мкг/мкл в правое BNST	
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,497 ± 0,095	0,467 ± 0,078	0,434 ± 0,050	0,473 ± 0,063	0,378 ± 0,108	0,485 ± 0,095	0,312 ± 0,122	0,432 ± 0,181
ДА	0,353 ± 0,040	0,381 ± 0,095	0,614 ± 0,061*	0,530 ± 0,039	0,563 ± 0,112	0,622 ± 0,229	0,511 ± 0,080	0,580 ± 0,084
ДОФУК	1,338 ± 0,198	1,269 ± 0,178	1,251 ± 0,109	1,295 ± 0,107	1,582 ± 0,388$^{\#\#}$	1,625 ± 0,350$^{\#}$	0,624 ± 0,145$^{\#\#*\&}$	0,717 ± 0,160$^{\#}$ $^{(*)}p$ = 0,050$^{\&}$
ДОФУК/ДА	2,670 ± 0,244	3,441 ± 0,780	2,274 ± 0,313	2,626 ± 0,337	2,902 ± 0,408$^{\#\#}$	2,027 ± 0,074	1,234 ± 0,266$^{\#\#*\&}$	1,214 ± 0,169$^{*\&\&}$
ГВК	0,342 ± 0,027	0,344 ± 0,046	0,233 ± 0,050	0,247 ± 0,047	0,340 ± 0,056	0,363 ± 0,077$^{\#}$	0,291 ± 0,131	0,124 ± 0,069$^{\#*}$
ГВК/ДА	0,959 ± 0,189	1,558 ± 0,620	0,400 ± 0,084**	0,569 ± 0,111**	0,726 ± 0,208	0,468 ± 0,108	0,582 ± 0,210	0,224 ± 0,132
5-ГТ	0,168 ± 0,024	0,098 ± 0,033	0,125 ± 0,030	0,112 ± 0,021	0,227 ± 0,020$^{\&}$	0,167 ± 0,021	0,147 ± 0,017	0,213 ± 0,022$^{**\&\&}$
5-ГИУК	0,268 ± 0,028	0,206 ± 0,027	0,231 ± 0,022	0,231 ± 0,018	0,215 ± 0,019	0,209 ± 0,037	0,317 ± 0,033$^{\#\&}$	0,291 ± 0,027*
5-ГИУК/5-ГТ	1,661 ± 0,132	3,251 ± 0,827	1,772 ± 0,419	2,218 ± 0,354*	0,936 ± 0,119* $^{(\#)}p$ = 0,0589	1,285 ± 0,436	1,995 ± 0,393 $^{(\#)}p$ = 0,0589	1,464 ± 0,277*

$^{(*)}p$ = 0,050, $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у интактных животных; $^{\&}p < 0,05$, $^{\&\&}p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у животных, получавших β-фенилизопропиламин; $^{(\#)}p$ = 0,0589, $^{\#}p < 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$ — различия ипси- и контралатеральных эффектов SB-408124 — по результатам ANOVA. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; BNST — bed nucleus of the stria terminalis, ядро ложа конечной полоски.

[1] По отношению к исследуемой стороне мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных; И.В. Карпова, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: I.V. Karpova, E.R. Bychkov, A.A. Lebedev — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; I.V. Karpova, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Любимов А.В., Корнилов В.А. Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ // Психофармакология и биологическая наркология. 2009. Т. 9, № 1-2. С. 2524–2529.

2. Negus S.S., Miller L.L. Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs // Pharmacol Rev. 2014. Vol. 66, No. 3. P. 869–917. DOI: 10.1124/pr.112.007419

3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Участие рецепторов орексина структур расширенной миндалины в подкрепляющих эффектах спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Психическое здоровье. 2016. Т. 14, № 8. С. 13–21.

4. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Бычков Е.Р., и др. Роль орексина А в механизмах подкрепления в ядре ложа конечной полоски // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т. 13, № 2. С. 20–26. DOI: 10.17816/RCF13220-26

5. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. 214 p.
6. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1992. Т. 42, № 2. С. 692–698.
7. Дробленков А.В. Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы / под ред. Н.Р. Карелиной. Санкт-Петербург: СПбГПМА, 2006. 37 с.
8. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Lioudyno V.I., et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydrodopamine lesioned rats // Neuroscience. 2000. Vol. 95, No. 1. P. 113–117. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00400-5
9. Heal D.J., Smith S.L., Gosden J., Nutt D.J. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective // J Psychopharmacol. 2013. Vol. 27, No. 6. P. 479–496. DOI: 10.1177/0269881113482532
10. Ефимов Н.С., Бессолова Ю.Н., Карпова И.В., и др. Асимметрия подкрепляющих свойств латерального гипоталамуса в тесте самостимуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 2. С. 37–41. DOI: 10.17816/RCF16237-41
11. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Блокада орексиновых рецепторов ядра ложа конечной полоски повышает уровень серотонина только в левом гипоталамусе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 2. С. 33–36. DOI: 10.17816/RCF16233-36

REFERENCES

1. Shabanov PD, Lebedev AA, Lyubimov AV, Kornilov VA. Dinamics of the brain self-stimulation after forced administration of psychoactive drugs. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2009;9(1-2):2524–2529. (In Russ.)
2. Negus SS, Miller LL. Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacol Rev*. 2014;66(3):869–917. DOI: 10.1124/pr.112.007419
3. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. Participation of orexin receptors of the extended amygdala system in the reinforcing effects of spontaneous and activated self-stimulation of the lateral hypothalamus. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2016;14(8):13–21. (In Russ.)
4. Lebedev AA, Shumilov EG, Bychkov ER, et al. Orexin A role in mechanisms of reinforcement in the bed nucleus of stria terminalis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):20–26. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF13220-26
5. König KP, Klippel AA. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. 214 p.
6. Lebedev AA, Shabanov PD. Sopostavlenie reaktsii samostimulyatsii i uslovnogo predpochteniya mesta pri vvedenii fenamina u krys. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti imeni I.P. Pavlova*. 1992;42(2):692–698. (In Russ.)
7. Droblenkov AV. Kratkii mikroskopicheskii atlas yadernykh i korkovykh tsentrov mezokortikolimbicheskoi i nekotorykh drugikh dofaminergicheskikh sistem golovnogo mozga krysy. Karelina NR, editor. Saint Petersburg: SPBGPMA; 2006. 37 p. (In Russ.)
8. Krasnova IN, Bychkov ER, Lioudyno VI, et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydrodopamine lesioned rats. *Neuroscience*. 2000;95(1):113–117. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00400-5
9. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. 2013;27(6):479–496. DOI: 10.1177/0269881113482532
10. Efimov NS, Bessolova YN, Karpova IV, et al. Asymmetry of reinforcing properties of the lateral hypothalamus in the self-stimulation test. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):37–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16237-41
11. Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Blockade of orexin receptors in the bed nucleus of stria terminalis increases serotonin level only in the left hypothalamus. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):33–36. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16233-36

ОБ АВТОРАХ

***Инесса Владимировна Карпова,** д-р биол. наук, ст. научн. сотр.; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0297-0425; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Inessa V. Karpova,** Dr. Sci. (Biol.), senior research associate; address: 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, Russia, 197022; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Eugeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Med.), head of the Laboratory; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0297-0425; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pharmacology; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.099.08:616.24-005.98
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321622
Научная статья

Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота

П.А. Торкунов[1], А.В. Земляной[2], М.Б. Варлашова[2], С.В. Чепур[3], О.В. Торкунова[4], П.Д. Шабанов[5]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, г. п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия;
[3] Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Псковский государственный университет, Псков, Россия;
[5] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Морфологические исследования, проведенные в разные фазы инициированного оксидами азота токсического отека легких, выявляют изменения в кровеносных сосудах и клетках крови, развивающиеся на самых ранних стадиях поражения и предшествующие отеку.

Цель — изучить клеточный состав крови мышей в динамике ингаляционного отравления оксидами азота.

Материалы и методы. Токсический отек легких моделировали путем ингаляционного отравления мышей в затравочной камере оксидами азота в дозе, соответствующей LCt_{50}. Определение клеток крови осуществляли с использованием гематологического анализатора через 0,5; 3 и 24 ч после отравления. Части животных через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола) 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и апротинина (контрикала) 250 ЕД/кг.

Результаты. Установлено, что в динамике отравления мышей оксидами азота основные различия наблюдаются в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы и содержании тромбоцитов. Тромбоцитоз наблюдается через 3 и 24 ч после интоксикации. Самым ранним проявлением отравления со стороны крови (0,5 ч) оказалось снижение общего количества лейкоцитов крови — лейкопения. В фазу выраженных клинических проявлений отравления оксидами азота (3 ч) отмечено изменение лейкоцитарной формулы в сторону увеличения доли гранулоцитов и «средних» клеток — гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз. Через 1 сут после отравления отмеченные показатели в основном возвращаются к исходному уровню. Лечение отравленных животных комбинацией препаратов нивелирует наблюдаемые изменения.

Заключение. Представленная комбинация лекарственных препаратов из димеркаптопропансульфоната натрия, диклофенака натрия и апротинина эффективна для лечения токсического отека легких, вызванного оксидами азота.

Ключевые слова: оксиды азота; отравление; клетки крови; экспериментальное лечение; унитиол; диклофенак натрия; контрикал.

Как цитировать:
Торкунов П.А., Земляной А.В., Варлашова М.Б., Чепур С.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 62–69. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321622

Рукопись получена: 15.03.2023 **Рукопись одобрена:** 15.03.2023 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО • ВЕКТОР
Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321622
Research Article

Experimental therapy for toxic pulmonary edema caused by inhalation poisoning with nitrogen oxides

Pavel A. Torkunov[1], Aleksandr V. Zemlyanoy[2], Marina B. Varlashova[2], Sergey V. Chepur[4], Olga V. Torkunova[4], Petr D. Shabanov[5]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[2] Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical and Biological Agency, Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia;
[3] State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[4] Pskov State University, Pskov, Russia;
[5] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Morphological studies conducted in different phases of toxic pulmonary edema initiated by nitrogen oxides have revealed changes in blood vessels and blood cells that develop at the earliest stages of the lesion and precede edema.

AIM: To examine the cellular composition of the blood of mice in the presence of inhalation poisoning with nitrogen oxides.

MATERIALS AND METHODS: The toxic lung edema was modeled in mice by inhalation of toxic doses of nitrogen oxides LCt_{50}. Blood cells were determined using a hematological analyzer 0.5, 3, and 24 h after poisoning. Parts of the animals, 30 min after the poisoning, were injected intraperitoneally with a complex of drugs consisting of sodium dimercaptopropane sulfonate (unithiol) 150 mg/kg, diclofenac sodium 35.0 mg/kg, and aprotinin (contrikal) 250 IU / kg.

RESULTS: In mice poisoned with nitrogen oxides, the main differences were observed in the leukocyte count, composition of the leukocyte formula, and platelet count. Thrombocytosis is observed 3 and 24 h after intoxication. The earliest manifestation of blood poisoning (0.5 h) was a decrease in the total leukocyte count (leukopenia). During the pronounced clinical manifestations of nitric oxide poisoning (3 h), a change in the leukocyte formula toward an increase in the proportion of granulocytes and "medium" cells (granulocytosis and eosinophilia-monocytosis) was noted. A day after the poisoning, the noted indicators generally return to the initial level. Treatment of poisoned animals with a combination of drugs neutralizes the observed effects.

CONCLUSION: The combination of drugs consisting of sodium dimercaptopropane sulfonate (unithiol), diclofenac sodium, and aprotinin (contrikal) was found to be effective in the treatment of toxic lung edema induced by nitrogen oxides.

Keywords: nitric oxides; poisoning; blood cells; experimental treatment; unithiol; diclofenac sodium; contrikal.

To cite this article:
Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Varlashova MB, Chepur SV, Torkunova OV, Shabanov PD. Experimental therapy for toxic pulmonary edema caused by inhalation poisoning with nitrogen oxides. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):63–69. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321622

Received: 11.02.2023 **Accepted:** 15.03.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Морфологические исследования, проведенные в разные фазы инициированного оксидами азота токсического отека легких, выявляют изменения в кровеносных сосудах и клетках крови, которые развиваются на самых ранних стадиях поражения и предшествуют отеку [1–4]. Данная работа представляет собой часть углубленного исследования, состоящего в поиске критериальных признаков изменений системы крови и способов их предотвращения при экспериментальном ингаляционном токсическом отеке легких.

Цель исследования — изучение изменений клеточного состава крови в динамике ингаляционного отравления оксидами азота и влияния на них экспериментальной терапии комбинацией лекарственных средств, показавших свою эффективность в предварительных исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых беспородных мышах-самцах массой 18–20 г. Токсический отек легких (ТОЛ) моделировали путем ингаляционного отравления животных оксидами азота в затравочной камере в дозе, соответствующей LCt_{50} [5]. В крови определяли количество эритроцитов (RBC), содержание гемоглобина (HBG), гематокрит (HTC), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCHC), анизоцитоз (RDW), количество тромбоцитов (PTL), количество скорректированных (истинных) тромбоцитов (APLT), средний объем тромбоцитов (MPV), количество микро- и макротромбоцитов (Micro/MacroPLT), количество лейкоцитов (WBC), относительное и абсолютное содержание лимфоцитов (Lymph), «средних клеток» (эозинофилов, базофилов и моноцитов) (Mid), гранулоцитов (Gran). Измерение проводили с помощью анализатора System 9000 (Serono-Baker Diagnostics Inc., США) через 0,5; 3 и 24 ч после отравления. Через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из димеркаптопропансульфоната натрия 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и апротинина 250 ЕД/кг. Как показали ранее проведенные эксперименты, введение данного комплекса мышам после отравления оксидами азота позволяет увеличить выживаемость отравленных животных и снизить выраженность ТОЛ [4, 5]. Контрольным животным вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Параллельно оценивали влияние комплекса препаратов на исследуемые показатели крови интактных животных. Статистическую обработку результатов проводили по общепринятому методу с использованием *t*-критерия Стьюдента и прикладного пакета статистических программ для персонального компьютера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате отравления оксидами азота у животных контрольной группы достоверных изменений в содержании клеток «красной» крови по сравнению с интактными животными не обнаружено. Установлено повышение гематокрита в группе леченных комбинацией препаратов отравленных мышей по сравнению с его уровнем у интактных животных через 3 ч после отравления (табл. 1). Кроме того, через 24 ч после отравления в крови этой же

Таблица 1. Характеристика эритроцитов крови мышей, отравленных оксидами азота ($M \pm m$, $n = 10$)
Table 1. Characteristics of erythrocytes in the blood of mice poisoned with nitrogen oxides ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Значение показателя						
	RBC, млн/мкл	HBG, г/л	HCT, %	MCV, мкм^3	MCH, пг	MCHC, %	RDW, %
Через 30 мин после начала опыта							
Интактные	8,2 ± 1,4	12,0 ± 0,8	32,2 ± 2,2	39,2 ± 2,0	14,5 ± 0,7	37,1 ± 0,7	25,2 ± 2,4
Отравленные	8,2 ± 1,3	12,4 ± 0,6	34,2 ± 2,8	41,7 ± 3,7	15,2 ± 1,7	36,4 ± 1,2	23,3 ± 4,2
Через 3 ч после начала опыта							
Отравленные	8,8 ± 0,8	12,6 ± 0,3	33,8 ± 2,2	38,5 ± 1,4	14,4 ± 1,2	37,3 ± 1,8	25,2 ± 2,7
Получившие лечение комбинацией препаратов	8,9 ± 0,9	13,3 ± 0,7	37,5 ± 2,3*	41,3 ± 2,9	15,0 ± 0,7	36,4 ± 2,0	26,6 ± 0,9
Через 24 ч после начала опыта							
Интактные	8,1 ± 0,5	11,5 ± 0,5	33,4 ± 3,0	41,3 ± 1,0	14,6 ± 1,0	35,5 ± 3,2	24,7 ± 3,4
Отравленные	8,4 ± 0,8	12,2 ± 0,8	33,0 ± 2,6	39,2 ± 1,0	14,6 ± 0,5	37,1 ± 0,8	25,9 ± 1,9
Получившие лечение комбинацией препаратов	19,8 ± 0,8*	13,6 ± 1,1*	37,8 ± 3,8	38,7 ± 2,2	13,9 ± 1,0	36,0 ± 0,9	27,3 ± 3,1
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	8,0 ± 0,8	11,2 ± 0,5	31,1 ± 2,3	38,8 ± 2,6	14,0 ± 1,0	36,1 ± 1,1	24,0 ± ,3

* Различия достоверны ($p \leqslant 0,05$) по сравнению с интактными животными.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321622

Таблица 2. Характеристика тромбоцитов крови мышей, отравленных оксидами азота ($M \pm m$, $n = 10$)
Table 2. Characteristics of blood platelets in mice poisoned with nitrogen oxides ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Значение показателя				
	PLT, тыс./мкл	MPW, мкм^3	MicroPLT, тыс./мкл	MacroPLT, тыс./мкл	APLT, тыс./мкл
Через 30 мин после начала опыта					
Интактные	534,0 ± 100,5	3,8 ± 0,9	33,6 ± 6,5	5,4 ± 1,5	893,0 ± 102,4
Отравленные	645,0 ± 126,1	3,7 ± 0,3	25,4 ± 5,9	6,2 ± 1,9	782,0 ± 94,2
Через 3 ч после начала опыта					
Отравленные	744,0 ± 43,0*	3,3 ± 0,2	29,5 ± 3,0	5,3 ± 0,8	778,0 ± 255,0
Получившие лечение комбинацией препаратов	655,3 ± 107,7	3,4 ± 0,3	30,2 ± 0,1	5,2 ± 1,0	681,0 ± 26,3
Через 24 ч после начала опыта					
Интактные	692,0 ± 14,4	3,3 ± 0,4	–	5,4 ± 4,0	–
Отравленные	826,3 ± 63,0*	3,6 ± 0,2	–	5,0 ± 4,3	–
Получившие лечение комбинацией препаратов	746,8 ± 64,9	3,6 ± 0,2	–	4,5 ± 4,0	–
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	632,7 ± 78,0	3,6 ± 0,1	–	4,4 ± 3,8	–

* Различия достоверны ($p \leqslant 0,05$) по сравнению с интактными животными.

группы животных достоверно увеличивалось количество эритроцитов и гемоглобина. Введение комбинации препаратов интактным животным подобной реакции со стороны «красной» крови не вызывало.

Установлено, что отравление оксидами азота приводило к росту числа тромбоцитов на 3-й и 24-й час эксперимента (табл. 2). Уровень среднего объема эритроцитов, содержания микро- и макротромбоцитов, а также «истинных» тромбоцитов во все сроки наблюдения во всех группах животных не менялись. Применение лечебной комбинации препаратов сопровождалось нормализацией содержания тромбоцитов в крови отравленных животных.

Общее количество лейкоцитов через 30 мин. после отравления в контрольной группе животных достоверно снижалось, затем восстанавливалось к 3-м часам и уже не изменялось к 24-м часам эксперимента (табл. 3). Лейкоцитарная формула также изменялась. Через 30 мин после отравления повышалось относительное содержание гранулоцитов, при этом их абсолютное содержание не изменялось. Достоверно снижалось количество клеток «среднего» размера. В крови животных контрольной группы к 3-му часу эксперимента относительное и абсолютное содержание гранулоцитов было по-прежнему более высоким по сравнению с интактными, абсолютное число «средних» клеток достоверно увеличивалось, относительное содержание лимфоцитов, напротив, снижалось. Через 24 ч эксперимента относительное и абсолютное содержание клеток в крови отравленных животных не отличалось от контроля, за исключением повышения относительного содержания гранулоцитов.

Введение лечебного комплекса отравленным животным сопровождалось нормализацией содержания клеток лейкоцитарного ряда.

Введение лечебного комплекса препаратов интактным животным приводило к изменению лейкоцитарной формулы. Так, относительное содержание лимфоцитов и гранулоцитов снижалось, доля «средних» клеток повышалась. При этом снижалось абсолютное содержание клеток гранулоцитарного ряда.

В результате проведенных экспериментов обнаружены существенные различия в содержании клеток крови у животных различных экспериментальных групп. Установлено, что в динамике отравления мышей оксидами азота общее содержание эритроцитов и их характеристики не изменяются. Увеличение количества эритроцитов и гемоглобина в группе леченных комбинацией препаратов отравленных животных через 24 ч после отравления, по всей видимости, иллюстрирует один из механизмов лечебного действия данной комбинации, а именно компенсаторную активацию газообменной функции крови.

Основные различия наблюдаются в содержании лейкоцитов, составе лейкоцитарной формулы и содержании тромбоцитов. Увеличение общего числа тромбоцитов — тромбоцитоз — имеет место на протяжении всего срока наблюдения. Первой реакцией на отравление со стороны лейкоцитов (30 мин) является выраженное снижение их общего числа — лейкоцитопения — с последующей нормализацией. Следует отметить, что лейкопения выявлена в скрытый период отравления, т.е. период, когда отсутствуют внешние проявления интоксикации. В фазу выраженных клинических проявлений отравления оксидами азота (3 ч) отмечено изменение лейкоцитарной формулы в сторону увеличения доли гранулоцитов и «средних» клеток — гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз. Через 1 сут после отравления отмеченные показатели в основном возвращаются к исходному

Таблица 3. Характеристика лейкоцитов крови мышей, отравленных оксидами азота в токсодозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 10$)
Table 3. Characteristics of blood leukocytes of mice poisoned with nitrogen oxides in toxodosis LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа животных	Значение показателя						
	WBC, тыс./мкл	Lymph, %	Mid, %	Gran, %	Lymph, тыс./мкл	Mid, тыс./мкл	Gran, тыс./мкл
Через 30 мин после начала опыта							
Интактные	8,2 ± 1,4	66,0 ± 7,3	22,7 ± 6,0	11,3 ± 1,3	5,5 ± 1,4	1,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Отравленные	5,7 ± 0,6*	63,9 ± 2,2	18,7 ± 3,4	17,5 ± 1,2*	3,6 ± 0,5	1,1 ± 0,1*	1,0 ± 0,2
Через 3 ч после начала опыта							
Отравленные	8,8 ± 2,9	51,7 ± 2,5*	30,0 ± 3,4	18,4 ± 0,9*	4,5 ± 1,3	2,7 ± 0,4*	1,6 ± 0,4*
Получившие лечение комбинацией препаратов	7,3 ± 0,3	51,2 ± 12,8	31,2 ± 11,6	17,6 ± 3,4	3,8 ± 1,1	2,3 ± 0,8	1,3 ± 0,4
Через 24 ч после начала опыта							
Интактные	6,3 ± 1,1	64,4 ± 0,5	20,3 ± 0,1	15,4 ± 0,6	4,1 ± 0,7	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Отравленные	5,6 ± 0,3	59,6 ± 4,6	21,4 ± 2,8	19,1 ± 2,1*	3,7 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2
Получившие лечение комбинацией препаратов	5,9 ± 0,9	70,0 ± 4,4	18,3 ± 2,6	13,7 ± 2,1	3,5 ± 0,7	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	5,8 ± 1,8	62,4 ± 0,5*	29,6 ± 2,7*	8,0 ± 2,2*	3,6 ± 1,1	1,7 ± 0,6	0,4 ± 0,1*

* Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с интактными животными.

уровню. Лечение отравленных животных комбинацией препаратов нивелирует наблюдаемые изменения. Введение самой комбинации препаратов интактным животным приводит к некоторому снижению общего числа лейкоцитов и изменению лейкоцитарной формулы в сторону лимфо-, гранулоцитопении и эозинофилии-базофилии-моноцитозу.

Таким образом, обнаруженные в нашем эксперименте гранулоцитоз и эозинофилия-базофилия-моноцитоз указывают на возникновение воспалительной реакции (легочной либо системной) в острой стадии ТОЛ. На запуск воспалительной реакции с участием нейтрофилов и эозинофилов при токсическом поражении дыхательных путей ранее указывали и другие авторы [6]. Выраженное и быстрое снижение лейкоцитов в качестве первой реакции на отравление в течение первых 30 мин отека легких можно объяснить эффектом «потребления» гранулоцитов в скрытый период отека с переходом клеток в легочную ткань. Следствием этого может быть увеличение содержания нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в бронхиально-альвеолярном лаваже, обнаруженное в одном из недавних исследований [7], где ТОЛ вызывали ингаляцией перфторизобутилена. По мнению авторов исследования, это также свидетельствовало о развитии воспаления в легочной ткани. Увеличение содержания тромбоцитов в клинической стадии ТОЛ, ранее описанное и в других исследованиях [8], создает предпосылки для развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, имеющее место при ТОЛ. Нормализация показателей крови вследствие лечебного применения комплекса препаратов, состоящего из унитиола, диклофенака натрия и контрикала говорит в пользу снижения интенсивности воспаления в динамике экспериментального ТОЛ. Увеличение же гематокрита (т.е. объема клеток крови) у животных, получивших лечение комбинацией препаратов, вероятно, связано с механизмом ее лечебного действия, а именно активацией газообменной функции крови как следствие компенсаторной реакции системы крови на гипоксию [9].

ВЫВОДЫ

Полученные данные подтверждают участие системы крови в каскаде патологических процессов, запускаемых оксидами азота. Гранулоцитарный сдвиг лейкоцитарной формулы позволяет выдвинуть предположение о воспалительном характере патологического процесса. Следует полагать, что именно развитие асептического воспаления определяет отек легочной ткани в динамике отравления оксидами азота. Применение комбинации лекарственных средств, состоящей из унитиола 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и контрикала 250 ЕД/кг, позволяет снизить выраженность патологического процесса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.В. Земляной, М.Б. Варлашова, С.В. Чепур, О.В. Торкунова — написание статьи, анализ данных; П.А. Торкунов, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.V. Zemlyanoy, M.B. Varlashova, S.V. Chepur — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.A. Torkunov, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д., Торкунов П.А. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. Т. 6, № 2. С. 3–54.

2. Торкунов П.А. Исследование роли протеаз нейтрофилов в развитии токсического отека легких // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 1. С. 1448–1452.

3. Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо, Л.М. Ишимовой. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1980. 520 с.

4. Земляной А.В., Оникиенко С.Б., Варлашова М.Б. Поиск новых направлений профилактики и оказания неотложной помощи при поражении пульмонотоксикантами // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008. Т. 23, № 3-1. С. 192.

5. Торкунов П.А., Шабанов П.Д., Земляной А.В. Фармакологическая коррекция токсического отека легких. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.

6. Васильева О.С. Острые токсические поражения дыхательных путей // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. Т. 5, № 1. С. 81–89.

7. Сизова Д.Т., Чайкина М.А., Сизов А.С. Экспериментальная оценка эффективности респираторной терапии токсического отека легких при острой интоксикации продуктами пиролиза фторопластов // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S1-2. С. 152–156.

8. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте // Материалы I Международной научной конференции: «Медицина: вызовы сегодняшнего дня». Челябинск: Два комсомольца, 2012. С. 24–29. Доступ по: https://moluch.ru/conf/med/archive/52/1636/

9. Шербашов К.А., Башарин В.А., Марышева В.В., и др. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отеке легких, вызванном оксидом азота(IV) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 2. С. 65–68. DOI: 10.17816/RCF14265-68

REFERENCES

1. Shabanov PD, Torkunov PA. Toksicheskii otek legkikh: patogenez, modelirovanie, metodologiya izucheniya. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(2):3–54. (In Russ.)

2. Torkunov PA. Study of the Role of Neutrophyle Proteases in Development of Toxic Lung Oedema. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(1):1448–1452. (In Russ.)

3. Ado AD, Ishimova LM, editors. *Patologicheskaya fiziologiya. 2nd edition*. Moscow: Meditsina; 1980. 520 p. (In Russ.)

4. Zemlyanoi AV, Onikienko SB, Varlashova MB. Poisk novykh napravlenii profilaktiki i okazaniya neotlozhnoi pomoshchi pri porazhenii pul'monotoksikantami. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;23(3-1):192. (In Russ.)

5. Torkunov PA, Shabanov PD, Zemlyanoi AV. *Farmakologicheskaya korrektsiya toksicheskogo oteka legkikh*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2008. 176 p. (In Russ.)

6. Vasil'eva OS. Ostrye toksicheskie porazheniya dykhatel'nykh putei. *Bashkortostan Medical Journal*. 2010;5(1):81–89. (In Russ.)

7. Sizova DT, Chaykina MA, Sizov AS. The experimental efficiency evaluation of respiratory therapy for toxic pulmanory edema in acute intoxication with pyrolysis products of fluoroplastics. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S1-2):152–156. (In Russ.)

8. Khaibullina ZR, Vakhidova NT. Sostoyanie periphericheskoi krovi pri ostroi gipoksii v ehksperimente. Proceedings of the I International science conference: «*Meditsina: vyzovy segodnyashnego dnya*». Chelyabinsk: Dva komsomol'tsa; 2012. P. 24–29. Available at: https://moluch.ru/conf/med/archive/52/1636/ (In Russ.)

9. Sherbasov KA, Basharin VA, Marysheva VV, et al. Experimental estimation of efficiency of antihypoxants at toxic pulmonary edema caused by nitrogen oxide (IV). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(2):65–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14265-68

ОБ АВТОРАХ

***Павел Анатольевич Торкунов,** д-р мед. наук, заведующий кафедрой развития регионального здравоохранения; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул. д. 41; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Александр Васильевич Земляной, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8055-2291; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

Сергей Викторович Чепур, д-р мед. наук, профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5324-512X; eLibrary SPIN: 3828-6730; e-mail: svch-spb@mail.ru

Марина Борисовна Варлашова, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-2033-588X; e-mail: marinavarlashova@mail.ru

Ольга Владимировна Торкунова, канд. биол. наук, преподаватель; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8471-3854; e-mail: ovt4@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Pavel A. Torkunov,** Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Regional Healthcare Development; address: 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Aleksandr V. Zemlyanoy, Cand. Sci. (Med.), senior research associate, head of Laboratory; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755, e-mail: tpa4@mail.ru

Sergey V. Chepur, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5324-512X; **eLibrary SPIN**: 3828-6730; e-mail: svch-spb@mail.ru

Marina B. Varlashova, Cand. Sci. (Med.), leading research associate; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-2033-588X; e-mail: marinavarlashova@mail.ru

Olga V. Torkunova, Cand. Sci. (Biol.), lecturer; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8471-3854; e-mail: ovt4@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pharmacology; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 616.092.9
DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321624
Научная статья

Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс

А.А. Лебедев[1], В.В. Лукашкова[1], А.Г. Пшеничная[1], Е.Р. Бычков[1], В.А. Лебедев[1], В.В. Русановский[2], П.Д. Шабанов[1]

[1] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В настоящее время ощущается дефицит работ, посвященных роли системы грелина в механизмах подкрепления и эмоционального поведения. Ранее нами были изучены свойства антагониста GHSR1A [D-Lys3]-GHRP-6 снижать отрицательные эмоциональные состояния, вызванные стрессом.

Цель — изучение участия нового пептидного антагониста рецепторов GHSR1A агрелакса в механизмах контроля эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 42 крысах-самцах линии Вистар. Интраназально за 10 мин до тестирования поведения вводили агрелакс 1 мкг/мл (или воду) объемом 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю). Использовали батарею поведенческих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле, закапывание шариков, чужак — резидент, оценка тревожно-фобического состояния (ТФС).

Результаты. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» время нахождения в светлом рукаве и число свешиваний с открытого рукава увеличивались по сравнению с животными, не получавшими препарат ($p < 0,05$). В тесте закапывания шариков число число подъемов с опорой на стенку камеры и число закопанных шариков снижались после введения агрелакса по сравнению с животными, не получавшими препарат ($p < 0,05$). В тесте «открытое поле» у крыс, которым вводили агрелакс, снижалось число обнюхиваний ($p \leqslant 0,01$). В тесте ТФС у крыс после введения агрелакса снижалось время спуска с платформы по сравнению с контролем ($p \leqslant 0,05$). В тесте «чужак — резидент» после введения агрелакса снижалось число актов индивидуального поведения ($p \leqslant 0,01$) и число актов, относящихся к защитному поведению ($p \leqslant 0,05$).

Заключение. Новый пептидный антагонист рецепторов GHSR1A агрелакс участвует в механизмах контроля эмоционально-исследовательского поведения у крыс. Агрелакс снижает уровень тревожности и исследовательскую активность. Полученные сведения дают основания для разработки новых подходов к лечению расстройств фобического спектра с использованием препаратов, модулирующих грелиновую регуляцию.

Ключевые слова: грелин; антагонист GHSR1A; агрелакс; тревожность.

Как цитировать:
Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 69–79. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321624

Рукопись получена: 05.02.2023 **Рукопись одобрена:** 12.03.2023 **Опубликована:** 30.03.2023

ЭКО • ВЕКТОР
Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321624
Research Article

A new ghrelin receptor antagonist agrelax participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats

Andrei A. Lebedev[1], Valeriya V. Lukashkova[1], Anna G. Pshenichnaya[1], Eugeny R. Bychkov[1], Viktor A. Lebedev[1], Vladimir V. Rusanovsky[2], Petr D. Shabanov[1]

[1] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Currently, no study has investigated on the role of ghrelin in the reinforcing system and emotional behavior. Previously, we examined the properties of GHSR1A antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 to reduce negative emotional states caused by stress.

AIM: To study the involvement of a new peptide antagonist of the GHSR1A receptor agrelax in the control of emotional–exploratory behavior and anxiety in rats.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were performed on 42 male Wistar rats. The behavior of rats was observed; agrelax 1 μg/mL (or water) with a volume of 20 μL (10 μl in each nostril) was administered intranasally. A battery of behavioral tests was used: an elevated plus maze, an open field, a marble test, an intruder–resident test, and an anxiety-phobic state assessment (FS).

RESULTS: In the elevated plus maze test, the time spent in the light arm and the number of hangings from the open arm increased in the test animals compared with animals that did not receive the drug ($p < 0.05$). After the administration of agrelax, the number of balloons buried and the number of elevations supported by the wall of the chamber in the marble test decreased compared with that in animals that did not receive the drug ($p < 0.05$). In the open field, agrelax-infected rats showed a decrease in the number of sniffs ($p \leqslant 0.01$). In the FS test after the agrelax administration, the time of descent from the platform decreased compared with the control ($p \leqslant 0.05$). In the "intruder–resident" test, individual behavior ($p \leqslant 0.01$) and protective behavior ($p \leqslant 0.05$) decreased after agrelax administration.

CONCLUSION: A new peptide antagonist of the GHSR1A receptor agrelax is involved in the control of emotional–exploratory behavior in rats. Agrelax reduced anxiety levels and exploratory activity. The results provide grounds for the development of new approaches to the treatment of phobic spectrum disorders using drugs that modulate ghrelin regulation.

Keywords: ghrelin; GHSR1A antagonist; agrelax; anxiety.

To cite this article:
Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, Bychkov ER, Lebedev VA, Rusanovsky VV, Shabanov PD. A new ghrelin receptor antagonist agrelax participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(1):71–79. DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321624

Received: 05.02.2022 **Accepted:** 12.03.2023 **Published:** 30.03.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пептидный гормон грелин, открытый в конце XX в. [1], вырабатывается в слизистой оболочке желудка и кишечника, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацилгрелин) и обестатин [2]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: GHSR1A и GHSR1B, при этом биологическую активность связывают только с первой формой — GHSR1A. Рецепторы GHSR1A располагаются в основном в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область по крышки [3]. В большинстве исследований показано, что грелин принимает участие в регуляции аппетита [4], контролирует поисковое поведение нахождения психостимуляторов [5] и алкоголя [6], участвует в физиологической реакции мозга на стресс [7]. Как возможные мишени участия грелина в стрессорной реакции рассматриваются кортиколиберин-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса и ряда экстрагипоталамических структур расширенной миндалины (центральное ядро миндалины, прилежащее ядро, ядро ложа конечной полоски и безымянная субстанция), опосредующих механизмы подкрепления и зависимости [8]. Исследования показали, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны [9] и, как следствие, гипоталамо-гипофизно-надпочечниковую систему [10]. Активация этой системы важна, если грелин может выполнять защитную роль против развития депрессивных симптомов при хроническом стрессе [11].

В настоящее время ощущается явный дефицит исследовательских работ, посвященных роли экстрагипоталамической системы грелина в эмоционально-исследовательской активности, не совсем ясны и механизмы влияния рецепторов грелина на системы подкрепления и эмоционального поведения при различных воздействиях среды. Ранее показано, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны и, как следствие, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [12]. Исследователи подчеркивают, что грелин играет защитную роль против развития депрессивных симптомов при стрессе [13].

В ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» был создан пептидный антагонист грелина агрелакс, активный в отношении GHSR1A рецепторов грелина [14]. Ранее нами были изучены свойства антагониста GHSR1A [D-Lys3]-GHRP-6 снижать отрицательные эмоциональные состояния, вызванные стрессом [11]. *Целью исследования* было изучение участия нового пептидного антагониста рецепторов GHSR1A агрелакса в механизмах контроля эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 42 крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г. Животных содержали группами по 8–9 особей в клетках (53 × 32 × 19 см) при искусственном 12-часовом освещении и температуре 22 ± 2 °C. У крыс последовательно (с перерывами 24–48 ч) тестировали поведение, предварительно за 10 мин до тестирования интраназально вводили агрелакс, антагонист рецепторов грелина, в концентрации 1 мкг/мл (или воду) объемом 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) [11]. Для достижения поставленной цели использовали батарею поведенческих тестов: открытое поле, крестообразный приподнятый лабиринт, тест закапывания шариков, тест «чужак — резидент», оценку тревожно-фобического состояния (ТФС). Выборка для каждой группы животных составляла не менее 8–10 крыс. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Исследование поведения крыс в «открытом поле»

Свободную двигательную активность животных исследовали в классическом тесте «открытое поле», представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см и имеющего 16 отверстий (норок) диаметром 3 см каждая. Освещенность открытого поля составляла 100 лк. Продолжительность одного опыта — 3 мин. Регистрировали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, груминговые реакции, число болюсов дефекаций и уринаций, характеризующих эмоциональность.

Исследование агрессии в тесте «чужак — резидент»

К половозрелому самцу, находящемуся в клетке, подсаживали более мелкое животное. Регистрировали общее число поведенческих актов агрессии и защиты, а также общее количество поведенческих проявлений.

Исследования поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Установка представляла собой лабиринт, который состоял из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с отрытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в отрытых рукавах и число выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321624

Таблица 1. Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после интраназального введения агрелакса (*M* ± *m*)
Table 1. Animal behavior in the elevated cruciform maze test after the intranasal administration of agrelax (*M* ± *m*)

Время нахождения в отдельных отсеках лабиринта, с	Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Центр	16,61 ± 7,00	5,31 ± 1,66*
Открытый рукав	8,33 ± 6,55	23,97 ± 1,54*
Свешивание	5,45 ± 2,28	28,68 ± 7,85*
Открытый рукав + свешивание	13,78 ± 7,77	30,65 ± 7,23
Закрытый рукав	208,26 ± 12,56	184,43 ± 7,57
Выглядывание	61,36 ± 13,99	0,63 ± 0,53**
Закрытый рукав + выглядывание	269,62 ± 11,65	264,06 ± 7,99
Число переходов из рукава в рукав	22,13 ± 3,07	11,75 ± 2,57*

*$p < 0,05$; **$p < 0,01$ между сравниваемыми группами крыс.

Тревожно-фобическое состояние крыс

Тревожно-фобическое состояние крыс исследовали по видоспецифическим реакциям крыс на предъявление серии этологически приемлемых тест-стимулов, провоцирующих состояние тревожности и страха в специальной установке, подробно описанной в работе А.А. Лебедева и др. [15]. Суммировали баллы по каждому тесту, затем проводили их сравнение по группам животных.

Тест закапывания шариков

Тест рассматривается как модель обсессивно-компульсивного расстройства, связанного с навязчивыми идеями и действиями. В клетку размером 20 × 25 × 17 см помещали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 мин. По истечении этого времени подсчитывали число закопанных шариков, закрытых опилками более чем на $^2/_3$. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза [16, 17].

Статистическая обработка полученных материалов

Для статистической обработки полученных данных применяли пакеты программ GraphPad Prizm v.5 и SPSS SigmaStat 3.0. Для оценки соответствия распределений случайных величин применяли критерий нормальности Колмогорова — Смирнова. Для сравнения контрольных и экспериментальных групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений и метод однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию Ньюмана — Кейлса. Данные представлены в виде «среднее арифметическое ± среднеквадратичное отклонение».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» оценивалась анксиолитическая активность антагониста грелина. Фиксировали время нахождения в светлом и темном рукавах, количество свешиваний, груминг и количество перебежек. В контрольной группе крыс время нахождения в светлом рукаве и число свешиваний с открытого рукава составило соответственно 8,33 ± 6,55 и 5,45 ± 2,28 с. В группе животных, получавших интраназально антагонист рецепторов грелина агрелакс, время нахождения в светлом рукаве и число свешиваний увеличивались по сравнению с животными, не получавшими препарат, соответственно до 28,68 ± 7,85 и 28,68 ± 7,85 с ($p < 0,05$). После введения агрелакса у животных снижались время выглядываний ($p < 0,01$), нахождение в центре лабиринта ($p < 0,05$) и количество переходов из рукава в рукав ($p < 0,05$) (табл. 1).

В тесте закапывания шариков поведение крыс, которым интраназально вводили агрелакс, отличалось от поведения контрольных животных (табл. 2). В группе животных, получавших интраназально рецепторов грелина

Таблица 2. Поведение животных в тесте закапывания шариков после интраназального введения агрелакса (*M* ± *m*)
Table 2. Animal behavior in the balloon burial test after the intranasal administration of agrelax (*M* ± *m*)

Показатели	Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Число закопанных шариков, *n*	11,38 ± 0,90	9,88 ± 0,04*
Число подъемов с опорой на стенку камеры, *n*	7,12 ± 0,56	5,45 ± 0,13*

*$p < 0,05$.

агрелакс, число закопанных шариков и число подъемов с опорой на стенку камеры снижалось по сравнению с животными, не получавшими препарат ($p < 0,05$).

В тесте «открытое поле» (табл. 3) у крыс, которым интраназально вводили агрелакс, выявлено увеличение времени пробежек ($p < 0,01$), но число пересеченных квадратов не изменялось. Кроме того, у животных после введения препаратов по сравнению с крысами, которым вводили воду, достоверно ($p < 0,01$) снижалось время, количество и вероятность возникновения обнюхиваний, а также количество и время обнюхивания вокруг себя ($p < 0,01$). Общее количество актов за опыт у животных после интраназального введения агрелакса было достоверно ниже, чем у контрольных животных ($p < 0,05$).

ТФС крыс после введения агрелакса по общей сумме баллов не отличалось от контрольных животных (табл. 4). В то же время у группы животных, которым вводили агрелакс, в 1-м тесте снижалось время спуска с платформы и, соответственно, средний балл по сравнению с контрольной группой ($p \leqslant 0,05$).

В тесте «чужак — резидент» определяли коммуникативные поведенческие акты, акты агрессии, а также общее число двигательных актов (табл. 5). У животных после интраназального введения агрелакса снижалось количество актов индивидуального поведения ($p < 0,01$) и общее количество актов за опыт ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными крысами. После введения агрелакса у животных было выявлено также снижение количества паттернов, относящихся к защитному поведению,

Таблица 3. Поведение животных в тесте «открытое поле» после интраназального введения агрелакса ($M \pm m$)
Table 3. Animal behavior in the open field test after the intranasal administration of agrelax ($M \pm m$)

Паттерны		Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Локомоция	*n*	19,00 ± 2,51	17,63 ± 2,64
	p	0,130 ± 0,014	0,138 ± 0,017
	t	16,60 ± 1,98	40,84 ± 6,22**
Обнюхивание	*n*	67,63 ± 2,69	55,00 ± 2,28**
	p	0,472 ± 0,005	0,348 ± 0,009*
	t	115,17 ± 4,62	85,94 ± 5,99**
Движение на месте	*n*	39,25 ± 2,41	25,75 ± 1,77**
	p	0,277 ± 0,020	0,216 ± 0,024
	t	23,35 ± 2,29	14,26 ± 1,92**
Груминг	*n*	1,63 ± 0,53	3,13 ± 0,55
	p	0,012 ± 0,004	0,026 ± 0,005
	t	9,27 ± 3,34	14,40 ± 2,62
Вертикальные стойки	*n*	2,13 ± 1,04	4,63 ± 1,61
	p	0,014 ± 0,007	0,036 ± 0,011
	t	1,90 ± 1,20	5,68 ± 1,93
Стойки с упором	*n*	4,75 ± 1,18	5,75 ± 1,49
	p	0,033 ± 0,007	0,044 ± 0,010
	t	5,29 ± 1,08	6,21 ± 1,57
Исследование норок	*n*	8,75 ± 1,09	11,25 ± 2,05
	p	0,060 ± 0,006	0,089 ± 0,014
	t	7,50 ± 0,55	11,65 ± 2,42
Фризинг	*n*	0	0
	p	0	0
	t	0	0
Покой	*n*	0,13 ± 0,12	0,25 ± 0,24
	p	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,002
	t	0,92 ± 0,90	1,04 ± 1,01
Сумма всех актов		143,25 ± 5,38	123,38 ± 6,20*
Пересеченные квадраты	*n*	39,00 ± 4,55	38,38 ± 6,34
Количество болюсов		1,75 ± 0,37	1,00 ± 0,38

n — число актов, *t* — время акта; *p* — вероятность возникновения акта. *$p < 0,05$; **$p < 0,01$ между сравниваемыми группами крыс.

DOI: https://doi.org/10.17816/phbn321624

Таблица 4. Оценка тревожно-фобического состояния у самцов крыс после введения агрелакса (*M* ± *m*)
Table 4. Assessment of the anxiety-phobic state in male rats after agrelax administration (*M* ± *m*)

Тесты	Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Тест 1. Спуск с платформы	2,25 ± 0,49	1,01 ± 0,50*
Тест 2. Проход через отверстие	0,13 ± 0,08	0,38 ± 0,18
Тест 3. Выход из «домика»	3,38 ± 0,08	3,31 ± 0,09
Тест 4. Выход из центра «открытого поля»	0,13 ± 0,12	0,13 ± 0,12
Тест 5. Пячение в «Открытом поле»	0	0
Тест 6. Пячение на действие руки	0,88 ± 0,29	0,88 ± 0,29
Тест 7. Затаивание	0,25 ± 0,24	0,35 ± 0,25
Тест 8. Вокализация	0,38 ± 0,18	0,25 ± 0,16
Тест 9. Прижимание ушей	0,13 ± 0,12	0,13 ± 0,12
Сумма баллов	7,50 ± 0,79	7,31 ± 0,70

* $p < 0,05$ между сравниваемыми группами крыс.

по сравнению с крысами, которым интраназально вводили воду ($p < 0,05$).

Таким образом, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» антагонист грелина агрелакс проявил умеренную анксиолитическую активность, увеличивая время пребывания в светлом рукаве по сравнению с контрольными животными, а также число выглядываний из закрытого рукава и число перебежек из рукава в рукав. При этом в тесте закапывания шариков после введения агрелакса наблюдалось снижение числа закопанных шариков как отражение уменьшения абсессивно-компульсивного состояния тревожности. Кроме того, в тесте ТФС отмечено снижение латентного времени спуска с платформы. Это согласуется с экспериментальными и клиническими данными, согласно которым блокада грелиновых рецепторов антагонистом [D-Lys3]-GHRP-6 снижала проявления тревожности и страха после стресса социальной изоляции [18]. Полученные в настоящих экспериментах данные согласуются также с нашими ранее полученными результатами интраназального курсового (7 дней) введения антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 после предъявления витального стрессорного воздействия [18]. В тесте «чужак — резидент» показано отсутствие выраженного действия агрелакса на внутривидовую коммуникационную активность, что согласуется с данными П.Д. Шабанова и др. [19]. При анализе полученных данных в тесте «открытое поле» показано, что на фоне введения агрелакса достоверно снижались число обнюхиваний, движений на месте и суммы всех актов за опыт. Это согласуется с литературными данными о том, что антидепрессанты блокируют активацию поведения, вызванного введением грелина. При этом грелин проникает из кровотока через гематоэнцефалический барьер, накапливается в нейронах гиппокампа, вызывая повышение активности животных, и действует непосредственно на рецепторы GHSR-1A [20]. Рецептор 1A в мозге располагается в экстрагипоталамических структурах мозга, не только в гиппокампе, но и других эмоциогенных структурах мозга: миндалине, вентральной области покрышки, прилежащем ядре [21]. Широкое распределение грелинового рецептора в мозге предполагает его участие в различных физиологических функциях организма, в том числе организации эмоций и мотиваций [22]. В то же время к функциям грелина, которые реализуются через гипоталамус,

Таблица 5. Поведение крыс в тесте «чужак — резидент» после интраназального введения агрелакса (*M* ± *m*)
Table 5. Behavior of rats in the “stranger–resident” test after the intranasal administration of agrelax

Поведение		Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Индивидуальное поведение	*n*	47,63 ± 2,86	28,00 ± 2,50**
	p	0,610 ± 0,018	0,513 ± 0,044
Коммуникативное поведение	*n*	21,75 ± 2,77	18,88 ± 2,95
	p	0,274 ± 0,025	0,332 ± 0,030
Защитное поведение	*n*	8,75 ± 1,96	7,88 ± 2,17
	p	0,105 ± 0,018	0,134 ± 0,028
Агрессивное поведение	*n*	0,88 ± 0,39	1,13 ± 0,58
	p	0,011 ± 0,005	0,021 ± 0,009
Сумма всех актов	*n*	79,00 ± 6,11	55,89 ± 5,06**

n — количество актов за опыт, *p* — вероятность; *$p < 0,05$; **$p < 0,01$ между сравниваемыми группами крыс.

относятся контроль пищевого поведения, метаболизма и энергии [23]. Рецептор 1A экспрессируется в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, где локализуется нейропептид Y, также регулирующий прием пищи и чувство насыщения [24].

ВЫВОДЫ

Таким образом, агрелакс, новый антагонист OX1R, обладает анксиолитическими свойствами и снижает исследовательскую активность. Ранее у антагониста грелина [D-Lys3]-GHRP-6 были выявлены анксиолитические свойства, но после хронического стресса социальной изоляции [18]. У интактных животных [D-Lys3]-GHRP-6 не вызывал анксиолитического эффекта. Полученные сведения дают основания для разработки новых фармакологических подходов к лечению расстройств фобического спектра с использованием препаратов, модулирующих грелиновую регуляцию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.В. Лукашкова, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков, В.А. Лебедев, В.В. Русановский — написание статьи, анализ данных; А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.V. Lukashkova, A.G. Pshenichnaya, E.R. Bychkov, V.A. Lebedev, V.V. Rusanovsky — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. Vol. 402. P. 656–660. DOI: 10.1038/45230

2. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M., et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // Pharmacol Rev. 2009. Vol. 61, No. 4. P. 430–481. DOI: 10.1124/pr.109.001958

3. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // J Clin Endocrinol Metabolism. 2002. Vol. 87, No. 6. P. 2988–2991. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739

4. Perello M., Sakata I., Birnbaum S., et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // Biol Psychiatry. 2010. Vol. 67, No. 9. P. 880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030

5. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats // Science. 1979. Vol. 205, No. 4403. P. 319–321. DOI: 10.1126/science.36665

6. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L., Engel J.A. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system // Addict Biol. 2011. Vol. 16, No. 1. P. 82–91. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x

7. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // Eur J Neurosci. 2010. Vol. 32, No. 4. P. 632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

8. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E., et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // J Comp Neurol. 2006. Vol. 494, No. 3. P. 528–548. DOI: 10.1002/cne.20823

9. Kaur S., Ryabinin A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of perioculomotorurocortin-containing neurons // Alcoholism Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 9. P. 1525–1534. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x

10. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents // PLoS One. 2012. Vol. 7, No. 2. ID e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462

11. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 28–37. DOI: 10.17816/RCF15328-37

12. Abizaid A., Liu Z.-W., Andrews Z.B., et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite // J Clin Invest. 2006. Vol. 116, No. 12. ID 3229–3239. DOI: 10.1172/JCI29867

13. Shabanov P.D., Airapetov M.I., Sekste E.A., et al. Serum unacylated ghrelin concentrations and expression of GHSR mRNA in the rat brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal // Eur Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 14, No. S-2. ID S653. DOI: 10.1016/S0924-977X(14)71050-8

14. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 1. С. 5–22. DOI: 10.7816/RCF1815-22.

15. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию

и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 38–47. DOI: 10.17816/RCF15338-47

16. Далиев Б.Б., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., и др. Антикомпульсивные эффекты новых производных кумарина у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 3. С. 339–344. DOI: 10.17816/RCF193339-344

17. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // Вопросы наркологии. 2020. № 4. С. 24–44. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

18. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 4. С. 38–45. DOI: 10.17816/RCF15438-45

19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 65–73. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

20. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C.A.F. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons // Neuroscience. 1993. Vol. 53, No. 2. P. 303–306. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90197-n

21. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // Horm Metab Res. 2009. Vol. 41, No. 11. P. 814–821. DOI:10.1055/s-0029-1233462.148

22. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F., et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release // Science. 1996. Vol. 273, No. 5277. P. 974–977. DOI: 10.1126/science.273.5277.974.79

23. Muller T.D., Perez-Tilve D., Tong J., et al. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia // J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010. Vol. 1, No. 2. P. 159–167. DOI: 10.1007/s13539-010-0012-4.114

24. Willesen M.G., Kristensen P., Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat // Neuroendocrinology. 1999. Vol. 70, No. 5. P. 306–316. DOI: 10.1159/000054491.156

REFERENCES

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656–660. DOI: 10.1038/45230

2. Chen Ch-Y, Asakawa A, Fujimiya M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev*. 2009;61(4):430–481. DOI: 10.1124/pr.109.001958

3. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2002;87(6):2988–2991. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739

4. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry.* 2010;67(9):880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030

5. Carroll ME, France CP, Meisch RA. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science*. 1979;205(4403):319–321. DOI: 10.1126/science.36665

6. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Engel JA. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol*. 2011;16(1):82–91. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x

7. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2010;32(4):632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

8. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528–548. DOI: 10.1002/cne.20823

9. Kaur S, Ryabinin AE. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of perioculomotorurocortin-containing neurons. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2010;34(9):1525–1534. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x

10. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2):e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462

11. Yakushina ND, Tissen IY, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. Reviews on *Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):28–37. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15328-37

12. Abizaid A, Liu Z-W, Andrews ZB, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3229–3239. DOI: 10.1172/JCI29867

13. Shabanov PD, Airapetov MI, Sekste EA, et al. Serum unacylated ghrelin concentrations and expression of GHSR mRNA in the rat brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;14(S-2):S653. DOI: 10.1016/S0924-977X(14)71050-8

14. Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Neurochemical mechanisms and pharmacology of ghrelins. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):5–22. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF1815-22.

15. Lebedev AA, Pshenichnaya AG, Yakushina ND, et al. Effect of astressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):38–47. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15338-47

16. Daliev BB, Bychkov ER, Myznikov LV, et al. Anticompulsive effects of novel derivatives of coumarin in rats. Reviews on *Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):339–344. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF193339-344

17. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of addiction problems.* 2020;(4):24–44. (In Russ.) DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

18. Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, et al. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behav-

ior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):38–45. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15438-45

19. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. The role of ghrelin in control of emotional, explorative and motor behavior in experimental posttraumatic stress disorder. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018;(1):65–74. (In Russ.) DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

20. Dickson SL, Leng G, Robinson ICAF. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neuroscience*. 1993;53(2):303–306. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90197-n

21. Ueberberg B, Unger N, Saeger W, et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Horm Metab Res*. 2009;41(11):814–821. DOI:10.1055/s-0029-1233462.148

22. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273(5277):974–977. DOI: 10.1126/science.273.5277.974.79

23. Muller TD, Perez-Tilve D, Tong J, et al. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):159–167. DOI: 10.1007/s13539-010-0012-4.114

24. Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1999;70(5):306–316. DOI: 10.1159/000054491.156

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Андреевич Лебедев,** д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией; адрес: Россия ,197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0297-0425;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Валерия Владимировна Лукашкова, аспирант,
e-mail: lukashkova@mail.ru

Анна Геннадьевна Пшеничная, e-mail: pscanna@mail.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8911-6805;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук, научный сотрудник; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1525-8106;
eLibrary SPIN: 1103262; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Владимир Васильевич Русановский, д-р мед. наук, профессор; e-mail: rusvv@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Andrei A. Lebedev,** Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), professor, head of the Laboratory; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0297-0425;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Valeriya V. Lukashkova, postgraduate student;
e-mail: lukashkova@mail.ru

Anna G. Pshenichnaya, e-mail: pscanna@mail.ru

Eugeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Med., Pathophysiology), head of the Laboratory; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8911-6805;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci. (Biol.), researcher;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1525-8106;
eLibrary SPIN: 1103262; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Vladimir V. Rusanovsky, Dr. Sci. (Med.), professor;
e-mail: rusvv@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pharmacology;
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1464-1127;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru