

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 3
ISSUE 3**

2023

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, 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-ru.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. 7,5.
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 № 3-7830-IV. Подписано в печать 25.09.2023.
Дата выхода в свет 05.10.2023

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2023

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

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

Том 14 | Выпуск 3 | 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: 0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Алан Валерьевич Калугев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Андрей Андреевич Лебедев, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

Международный редакционный совет

Вячеслав Павлович Ганапольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA),

ORCID: 0000-0002-0563-8295

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Ашхрари 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 Левченко, 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)

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 3 | 2023

QUARTERLY 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: 0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Izhevsk, Russia),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biol.) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Smolensk, Russia),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Med.) (Sochi, Russia),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

EDITORIAL COUNCIL

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA),
ORCID: 0000-0002-0563-8295

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.), Professor (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 Petersburg, 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. Tikhonov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Blagoveshchensk, 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

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

- а Антидискинетическая активность новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в экспериментальной модели паркинсонизма с введением 6-гидроксидофамина 161
В.Д. Дергачев, Е.Е. Яковлева, М.А. Брусина, Е.Р. Бычков, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

- а История становления отдела фармакологии Института экспериментальной медицины (к 100-летию отдела) 169
П.Д. Шабанов

БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

- Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина 185
М.А. Константинопольский, Л.Г. Колик, И.В. Чернякова, Н.М. Сазонова, Т.А. Гудашева

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

- Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью 193
В.В. Востриков

МЕТОДОЛОГИЯ И НАУКА

- Метод и технология перепрофилирования лекарств на основе изменения физико-химических свойств лекарственных форм: опыт использования в России 203
А.Л. Ураков
- а Почему теплокровный организм быстро регулирует температуру организма в термонеutralной зоне 209
Ю.И. Лучаков, П.Д. Шабанов

CONTENTS

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

- Antidyskinetic activity of new derivatives of indazole-4,5-dicarboxylic acid in a parkinsonism experimental model due to administration of 6-hydroxydopamine 161
V.D. Dergachev, E.E. Yakovleva, M.A. Brusina, E.R. Bychkov, L.B. Piotrovskiy, P.D. Shabanov

HISTORY

- The history of the Department of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine (to the 100th anniversary of the department) 169
P.D. Shabanov

BIOLOGICAL NARCOLOGY

- Antidrug effects of GTS201 dipeptide, an imitation of the second brain BDNF, in morphine-addicted rats 185
M.A. Konstantinopolsky, L.G. Kolik, I.V. Chernyakova, N.M. Sazonova, T.A. Gudasheva

CLINICAL NARCOLOGY

- The use of Cytoflavin® in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence 193
V.V. Vostrikov

METHODOLOGICAL PROBLEMS OF SCIENCE

- Method and technology for drug repurposing based on changes in the physicochemical properties of dosage forms: experience of use in Russia 203
A.L. Urakov
- Why does a warm-blooded organism rapidly regulate body temperature in the thermoneutral zone 209
Yu.I. Luchakov, P.D. Shabanov

УДК 615.213

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

Научная статья

Антидискинетическая активность новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в экспериментальной модели паркинсонизма с введением 6-гидроксидофамина

В.Д. Дергачев¹, Е.Е. Яковлева^{1,2}, М.А. Брусина¹, Е.Р. Бычков¹, Л.Б. Пиотровский¹, П.Д. Шабанов¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Актуальность. Заместительная терапия леводопой остается в настоящее время клиническим методом выбора для пациентов с болезнью Паркинсона, но примерно у 80 % пациентов, получающих лечение, развивается индуцированная леводопой дискинезия на поздних стадиях заболевания. Исследуемые вещества представляют собой производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Их фармакологический эффект реализуется за счет взаимодействия с узнающим сайтом NMDA-рецептора, что, наряду с высокой эффективностью, позволяет предполагать их более высокую безопасность по сравнению с ранее существующими лекарственными средствами данной фармакологической группы.

Цель — изучение антидискинетического действия производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты ИЭМ2295 и ИЭМ2296.

Материалы и методы. Модель основана на токсическом действии 6-гидроксидофамина на мозговую ткань крыс. 1-я (контрольная) группа крыс получала инъекции только леводопы и бенсеразида, 2-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемое вещество ИЭМ2295, 3-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемое вещество ИЭМ2296. Каждая группа оценивалась по 3 критериям нарушений двигательных функций: дискинезия конечностей, осевая дискинезия и жевательная дискинезия. Оценка выраженности двигательных функций проводилась по шкале от 0 до 4 баллов на 35, 70, 105 и 140-й минутах после введения вышеперечисленных веществ, где 0 — это отсутствие патологических движений, а 4 — наиболее выраженная степень патологических движений.

Результаты. Анализ результатов показал, что наибольший эффект снижения выраженности дискинезии конечностей, осевой дискинезии и жевательной дискинезии у крыс наблюдался на 105-й и 140-й минутах после введения исследуемых веществ. Статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением исследуемых веществ были выявлены на всех временных точках для дискинезии конечностей, на 35, 105 и 140-й минутах для осевой дискинезии, а также на 105-й и 140-й минутах для жевательной дискинезии.

Заключение. Производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты ИЭМ2295 и ИЭМ2296 обладают противопаркинсонической и антидискинетической активностью, так как снижают выраженность нарушений двигательных функций у крыс с индуцированной леводопой дискинезией в условиях экспериментальной модели паркинсонизма. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

Ключевые слова: дискинезии; паркинсонизм; болезнь Паркинсона; NMDA; 6-гидроксидофамин; леводопы-индуцированные осложнения.

Как цитировать

Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Антидискинетическая активность новых производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот в экспериментальной модели паркинсонизма с введением 6-гидроксидофамина // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 161–168. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

Research Article

Antidyskinetic activity of new derivatives of inydazol-4,5-dicarboxylic acid in a parkinsonism experimental model due to administration of 6-hydroxydopamine

Vladimir D. Dergachev¹, Ekaterina E. Yakovleva^{1,2}, Mariya A. Brusina¹,
Eugeny R. Bychkov¹, Levon B. Piotrovskiy¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

BACKGROUND: Levodopa therapy currently remains the clinical method of choice for patients with Parkinson's disease. However, in the late stages of the disease, approximately 80% of patients receiving treatment developed levodopa-induced dyskinesia. The studied substances are derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acid. Their pharmacological effect is produced due to interaction with the recognition site of NMDA receptor, which, together with their high efficiency, implies that they are safer than previously available drugs in this pharmacological group.

AIM: To study the antidyskinetic effect of IEM2295 and IEM2296 derivatives of imidazole-4,5-dicarboxylic acid.

MATERIALS AND METHODS: The model is based on the toxic effect of 6-hydroxydopamine on rat brain tissue. The first (control) group of rats received injections of only Levodopa and Benserazide, the second group received injections of Levodopa, Benserazide, and the test substance IEM2295, and the third group received injections of Levodopa, Benserazide and the test substance IEM2296. Each group was evaluated based on three criteria: motor function violations, limb dyskinesia, and axial and chewing dyskinesia. The severity of motor functions was graded on a scale of 0 to 4 points at 35, 70, 105, and 140 minutes after injection of the above substances, where 0 and 4 represent the absence and most pronounced degree of pathological movements, respectively.

RESULTS: The result analysis showed that the greatest effect on reducing the severity of limb dyskinesia, axial dyskinesia, and chewing dyskinesia in rats was observed at 105 and 140 minutes after injections of the studied substances. Statistically significant differences between the control group and rats receiving injections of the studied substances were revealed at all the time points for limb dyskinesia; i.e., at 35, 105, and 140 minutes for axial dyskinesia and at 105 and 140 minutes for chewing dyskinesia.

CONCLUSIONS: In the experimental model of parkinsonism, IEM2295 and IEM2296 show antiparkinsonian and antidyskinetic activity because they reduce the severity of motor function disorders in rats with levodopa-induced dyskinesia. The results indicate the prospects for continued development of these substances and further research for effective and safe antiparkinsonian agents among compounds of this class.

Keywords: 6-hydroxydopamine; dyskinesia; levodopa-induced complications; NMDA; Parkinson's disease; parkinsonism

To cite this article

Dergachev VD, Yakovleva EE, Brusina MA, Bychkov ER, Piotrovskiy LB, Shabanov PD. Antidyskinetic activity of new derivatives of inydazol-4,5-dicarboxylic acid in a parkinsonism experimental model due to administration of 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):161–168. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567962>

Received: 10.07.2023

Accepted: 02.08.2023

Published: 25.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Паркинсона (БП) оказывает большое влияние на общество. По причинам, которые еще не до конца понятны, заболеваемость и распространенность этого заболевания быстро возросли за последние два десятилетия, что, возможно, связано с прогрессирующим старением населения. Личностный эффект БП огромен. Заместительная терапия леводопой остается в настоящее время клиническим методом выбора для пациентов с болезнью Паркинсона, но примерно у 80 % пациентов с БП, получающих лечение, развивается индуцированная леводопой дискинезия (LID) на поздних стадиях заболевания [1, 2]. Уникальность дегенеративного заболевания в том, что его продолжительность может составлять десятилетия [3, 4].

Двигательные симптомы включают брадикинезию, мышечную ригидность, тремор в состоянии покоя и поструральную неустойчивость. Кроме того, у пациентов с БП также наблюдается ряд немоторных симптомов, таких как нарушения сна, деменция, сенсорные нарушения и вегетативные дисфункции [5–7].

Типичное течение болезни — это медленное прогрессирование с нарастающей инвалидизацией пациентов. Болезнь Паркинсона также создает серьезную нагрузку на людей, осуществляющих уход за больными. Для общества БП — растущее социально-экономическое бремя [8, 9].

Выраженная гетерогенность симптоматики делает БП идеальным заболеванием для доказательной медицины, в которой различные методы лечения — фармакотерапия, нейрохирургия и реабилитация — должны подбираться индивидуально в соответствии с приоритетами и потребностями каждого человека и, в конечном счете, с его генетическими или другими специфическими биологическими особенностями. Однако это важное достижение в направлении персонализированной медицины не следует переоценивать: люди с БП также имеют общие патофизиологические пути, такие как нейровоспаление или митохондриальная дисфункция, таким образом, некоторые методы лечения, вероятно, принесут пользу многим, казалось бы отличающимся по формам развития заболевания людям [6, 10].

Роль глутамата и NMDA-рецепторов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге и участвует в регуляции многих неврологических функций. NMDA-рецепторы — это подтип глутаматных рецепторов, которые играют важную роль в синаптической пластичности, обучения и памяти. При БП появляется все больше свидетельств того, что нарушение регуляции NMDA-рецепторов может способствовать патофизиологии заболевания [11, 12].

Считается, что одним из основных способов вовлечения NMDA-рецепторов в БП является феномен эксайтотоксичности. По мере снижения уровня дофамина в головном мозге происходит относительное увеличение высвобождения глутамата, что может привести к чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов и в итоге привести к повреждению нейронов. В дополнение к их роли в эксайтотоксичности, NMDA-рецепторы также могут быть вовлечены в развитие связанных с БП немоторных симптомов, таких как когнитивные нарушения и депрессия. Исследования показали, что функция NMDA-рецепторов изменяется в различных областях мозга при БП, и что эти изменения могут способствовать развитию этих немоторных симптомов [11, 13, 14].

В то время как роль глутамата при БП все еще активно исследуется, прицел на глутаматную нейротрансмиссию может представлять собой потенциально новый терапевтический подход к этому заболеванию. Например, лекарственные вещества, которые модулируют глутаматные рецепторы или снижают высвобождение глутамата, показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях и клинических испытаниях [15, 16].

Влияние леводопы на развитие дискинезий

Наиболее часто используемым средством для лечения БП является леводопа, назначаемая в сочетании с карбидопой. Практически все пациенты с БП проходят заместительную терапию дофамином с использованием леводопы с прогрессированием заболевания. Однако, несмотря на то что леводопа является золотым стандартом в лечении БП и обладает способностью значительно облегчать симптомы БП, при длительном приеме она сопровождается побочными эффектами [17, 18].

Примерно у 80 % пациентов с БП, получающих лечение, развивается индуцированная леводопой дискинезия (Levodopa-induced dyskinesia, LID) на поздних стадиях заболевания. Более глубокое понимание патологических механизмов LID и возможных способов их компенсации значительно улучшило бы исходы лечения пациентов с БП, снизило комплексность применения лекарств и побочные эффекты, таким образом улучшив качество жизни и продлив их жизненный цикл. В России для терапии БП зарегистрирован только один неконкурентный NMDA-блокатор — амантадин, доклинические и клинические испытания проходят различные антагонисты NMDA-рецепторов. В настоящее время амантадин и другие исследуемые лиганды NMDA-рецепторов являются наиболее актуальными способами избавления от LID [1, 2, 19, 20].

Цель исследования — изучение антидискинетического действия новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот (ИЗМ2295, ИЗМ2296). Основываясь на результатах предыдущих исследований активности производных имидазол-дикарбоновых кислот (ИДК) было сделано предположение, что с учетом схожести фармакологического действия амантадина

и изучаемых соединений, ИЗМ2295 и ИЗМ2296 будут проявлять выраженную антидискинетическую активность [21–23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было изучено 25 крыс, часть из которых исключили из исследования в ходе эксперимента. Модель основывается на токсическом действии 6-гидроксидофамина (6-ГОДА) на мозговую ткань крыс [24, 25]. В связи с тем, что 6-ГОДА плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, раствор вводили непосредственно в ткань мозга через заранее обеспеченный трепанационный доступ (оперативное вмешательство проводилось в асептических условиях с предварительным проведением анестезиологического пособия). За 30 мин до введения 6-ГОДА производилась внутрибрюшинная инъекция дезипрамина с целью усиления селективного токсического действия в отношении дофаминовых нейронов. Подготовленный раствор 6-ГОДА вводили унилатерально в компактную область черной субстанции по координатам стереотаксического атласа. Нейротоксин вводился с помощью шприца Гамильтона со скоростью 1 мкл/мин.

Спустя 3 нед. после операции животных помещали в поликарбонатные боксы и с целью оценки выраженности повреждающего действия нейротоксина вводили однократно d-амфетамин сульфат. Спустя 30 мин проводили регистрацию ипсилатеральных движений (симптомы повреждения клеток черной субстанции), после чего крысы, продемонстрировавшие симптоматику, вводились в эксперимент. Оставшиеся животные были разделены на 3 группы по 6 штук в каждой. Первая (контрольная) группа крыс получала инъекции только леводопы и бенсеразида, 2-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемого вещества ИЗМ2295 в дозе 30 мг/кг, 3-я группа — инъекции леводопы, бенсеразида и исследуемого вещества ИЗМ2296 в дозе 20 мг/кг. Дозы изучаемых соединений выбирались на основании результатов проведенных ранее экспериментов,

показавших наиболее высокую антипаркинсоническую активность.

Каждая группа оценивалась по 3 критериям нарушений двигательных функций: дискинезия конечностей, осевая дискинезия и жевательная дискинезия.

Оценка выраженности двигательных функций проводилась по шкале от 0 до 4 баллов на 35, 70, 105-й и 140-й минутах после введения вышеперечисленных веществ, где 0 — это отсутствие патологических движений, а 4 — это наиболее выраженная степень патологических движений.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью MS Excel 2010 и BioStat 2009. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий значений между группами определяли с помощью рангового критерия Ньюмана – Кейлса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке дискинезии конечностей (рис. 1) были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением исследуемого вещества ИЗМ2295 на 70-й минуте ($p = 0,028846$), 105-й минуте ($p = 0,000203$) и 140-й минуте ($p = 0,000195$), а также между группой контроля и группой крыс с введением исследуемого вещества ИЗМ2296 на 70-й минуте ($p = 0,039564$), 105-й минуте ($p = 0,000208$) и 140-й минуте ($p = 0,000173$).

При оценке осевой дискинезии (рис. 2) были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и 2-й группой на 35-й минуте ($p = 0,027807$), 105-й минуте ($p = 0,005529$) и 140-й минуте ($p = 0,001275$), а также между группой контроля и 3-й группой на 105-й минуте ($p = 0,019900$) и 140-й минуте ($p = 0,001174$).

При оценке жевательной дискинезии (рис. 3) были выявлены статистически значимые различия между группой контроля и 2-й группой на 105-й минуте ($p = 0,009257$) и 140-й минуте ($p = 0,000461$), а также между группой

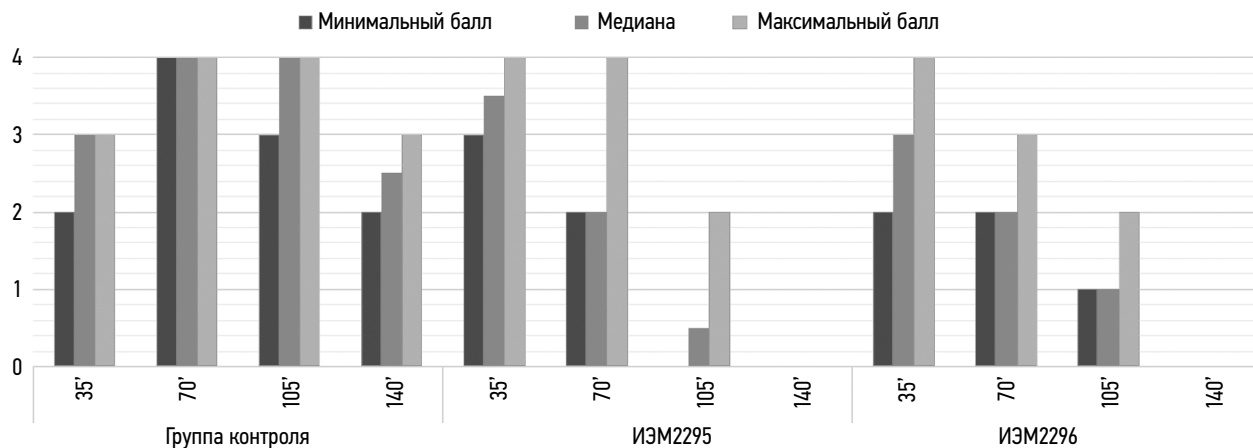


Рис. 1. Результаты оценки дискинезии конечностей

Fig. 1. Results of the assessment of limb dyskinesia

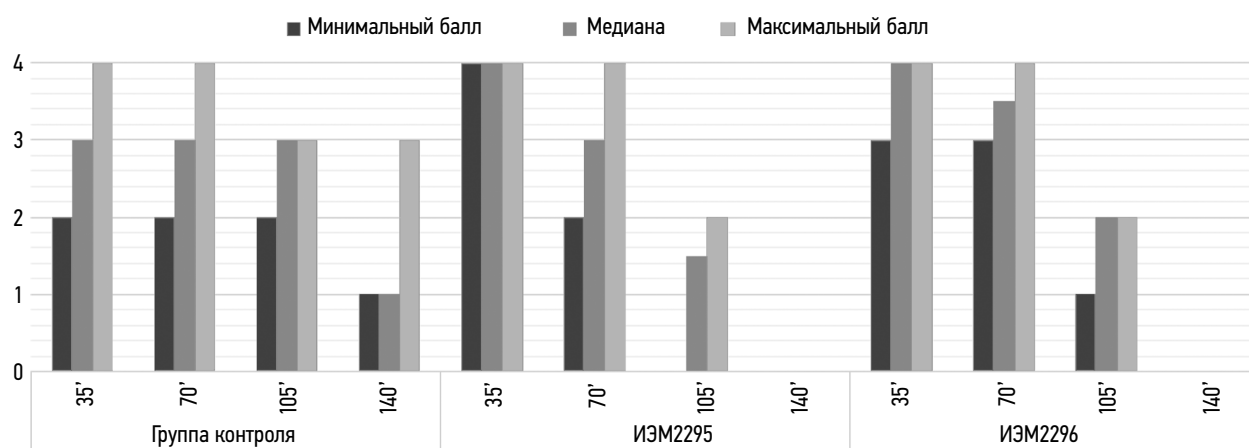


Рис. 2. Результаты оценки осевой дискинезии

Fig. 2. Results of the assessment of axial dyskinesia

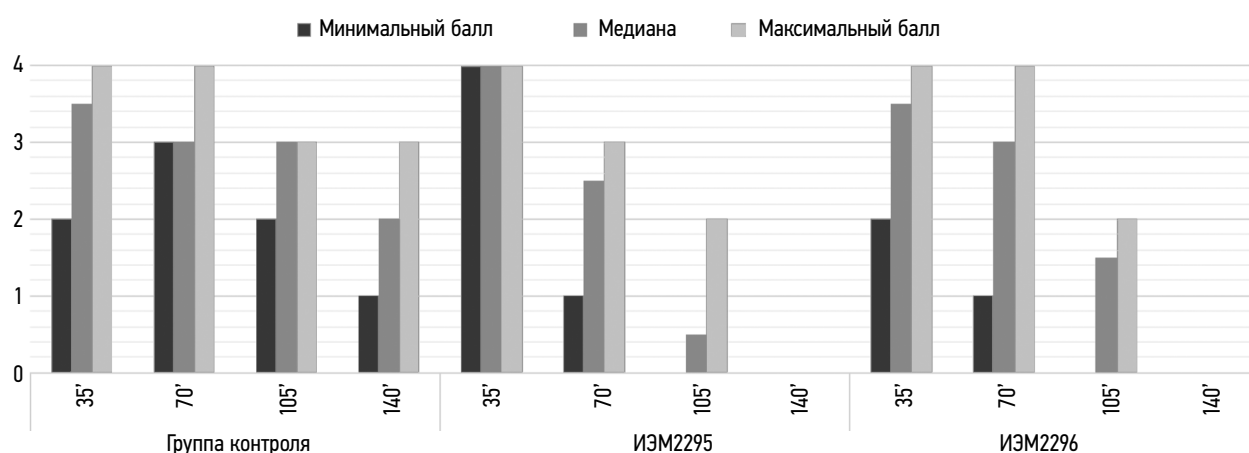


Рис. 3. Результаты оценки жевательной дискинезии

Fig. 3. Results of the assessment of chewing dyskinesia

контроля и 3-й группой на 105-й минуте ($p = 0,020323$) и 140-й минуте ($p = 0,000266$).

В остальных случаях статистически значимых различий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам эксперимента можно сделать вывод, что новые лиганды глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — 1,2-замещенные имидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (ИЗМ2295 и ИЗМ2296) обладают противопаркинсонической и антидискинетической активностью, так как снижают выраженность нарушений двигательных функций у крыс с леводопа-индуцированными дискинезиями в условиях экспериментальной модели паркинсонизма.

Анализ результатов показал, что наибольший эффект снижения выраженности дискинезии конечностей, осевой дискинезии и жевательной дискинезии у крыс наблюдался на 105-й и 140-й минутах после введения исследуемых веществ. Статистически значимые различия между группой контроля и группой крыс с введением

исследуемых веществ были выявлены на всех временных точках для дискинезии конечностей, на 35, 105 и 140-й минутах для осевой дискинезии, а также на 105-й и 140-й минутах для жевательной дискинезии.

Основная гипотеза заключается в том, что новые лиганды глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — 1,2-замещенные имидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (ИЗМ2295 и ИЗМ2296) обладают антидискинетической активностью благодаря своей способности неконкурентного антагонизма, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с гиперактивными глутаматными рецепторами полосатого тела помогает избавиться от дискинезий пика дозы [18, 26–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исучаемые соединения проявили выраженную антидискинетическую активность в модели с введением 6-ГОДА. Учитывая их влияние на глутаматергическую систему, можно заключить, что наиболее эффективным способом применения в будущем станет комбинация с другими

противопакинсоническими препаратами, что позволит взаимодействовать со всеми патогенетическими звеньями БП [29].

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных противопаркинсонических средств среди соединений данного класса.

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.Д. Дергачев, Е.Е. Яковлева, М.А. Брусина, Е.Р. Бычков — написание статьи, анализ данных; Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2022-0004 Минобрнауки России.

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.D. Dergachev, E.E. Yakovleva, M.A. Brusina, E.R. Bychkov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; L.B. Piotrovskiy, P.D. Shabanov — general concept discussion.

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

Funding source. This study was supported by State Programme FGWG-2022-0004, Ministry of Science and High Education of Russia.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia // *J. Neural. Transm.* 2018. Vol. 125, No. 8. P. 1237–1250. DOI: 10.1007/s00702-018-1869-1
2. Schwab R.S., England A.C. Jr., Poskanzer D.C. Amantadine in the treatment of parkinson's disease // *JAMA.* 1969. Vol. 208. No. 7.
3. Savica R., Grossardt B.R., Rocca W.A., et al. Parkinson disease with and without Dementia: a prevalence study and future projections // *Mov. Disord.* 2018. Vol. 33, No. 4. P. 537–543. DOI: 10.1002/mds.27277
4. Chen Z., Li G., Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 134. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104700
5. Fereshtehnejad S.M., Yao C., Pelletier A., et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study // *Brain.* 2019. Vol. 142, No. 7. P. 2051–2067. DOI: 10.1093/brain/awz111
6. Cersosimo M.G., Raina G.B., Pellene L.A., et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression // *Biomed Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 1–6. DOI: 10.1155/2018/9642524
7. Jankovic J., Tan E.K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol. 91, No. 8. P. 795–808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338
8. Draoui A., El Hiba O., Aimrane A., et al. Parkinson's disease: from bench to bedside // *Rev. Neurol. (Paris).* 2020. Vol. 176, No. 7–8. P. 543–559. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.11.002
9. Pajares M., I. Rojo A., Manda G., et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications // *Cells.* 2020. Vol. 9, No. 7. DOI: 10.3390/cells9071687
10. Fernández-Montoya J., Avendaño C., Negro P. The Glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 19, No. 1. DOI: 10.3390/ijms19010069
11. Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Жукова И.А., и др. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система // *Журнал неврологии*

и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 5. С. 138–142. DOI: 10.17116/jnevro201811851138

12. Yasuhara T. Neurobiology research in Parkinson's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 3. DOI: 10.3390/ijms21030793

13. Bhattacharya S., Ma Y., Dunn A.R., et al. NMDA receptor blockade ameliorates abnormalities of spike firing of subthalamic nucleus neurons in a parkinsonian nonhuman primate // *J. Neurosci. Res.* 2018. Vol. 96, No. 7. P. 1324–1335. DOI: 10.1002/jnr.24230

14. Nuzzo T., Punzo D., Devoto P., et al. The levels of the NMDA receptor co-agonist D-serine are reduced in the substantia nigra of MPTP-lesioned macaques and in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. DOI: 10.1038/s41598-019-45419-1

15. Himmelberg M.M., West R.J.H., Elliott C.J.H., et al. Abnormal visual gain control and excitotoxicity in early-onset Parkinson's disease *Drosophila* models // *J. Neurophysiol.* 2018. Vol. 119, No. 3. P. 957–970. DOI: 10.1152/jn.00681.

16. Christoffersen C.L., Meltzer L.T. Evidence for N-methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons: possible preferential role for N-methyl-D-aspartate receptors // *Neuroscience.* 1995. Vol. 67, No. 2. P. 373–381. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00047-m

17. Cerri S., Blandini F. An update on the use of non-ergot dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease // *Expert Opin. Pharmacother.* 2020. Vol. 21, No. 18. P. 2279–2291. DOI: 10.1080/14656566.2020.1805432

18. Kwon D.K., Kwatra M., Wang J., et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: pathogenesis and emerging treatment strategies // *Cells.* 2022. Vol. 11, No. 23. DOI: 10.3390/cells11233736

19. Danysz W., Parsons C.G., Kornhuber J., et al. Amino acid antagonists as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents — preclinical studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. Vol. 21, No. 4. P. 455–468. DOI: 10.1016/s0149-7634(96)00037-1

20. Müller T., Kuhn W., Möhr J.D. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia

sia // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2019. Vol. 20, No. 10. P. 1181–1187. DOI: 10.1080/14656566.2019.1612365

21. Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., и др. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2020. Т. 19, № 3. С. 41–47. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.5

22. Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Брусина М.А., и др. Противопаркинсоническая активность новых лигандов N-метил-D-аспартат-рецепторов в тесте ареколинового гиперкинеза // *Медицинский Совет.* 2021. № 12. С. 406–412. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-406-412

23. Dergachev V.D., Yakovleva E.E., Brusina M.A., et al. Investigation of antiparkinsonian activity of new imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives on the experimental model of catalepsy // *Research Results in Pharmacology.* 2023. Т. 9, № 1. С. 41–47. DOI: 10.18413/rrpharmacology.9.10006

24. Guimarães R.P., Ribeiro D.L., Dos Santos K.B., et al. The 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease // *J. Vis. Exp.* 2021. No. 176. DOI: 10.3791/62923

25. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева. Москва: Гриф и К, 2012.

26. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., и др. Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020. Т. 12, № 1. С. 87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

27. Thanvi B., Lo N., Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment // *Postgrad. Med. J.* 2007. Vol. 83, No. 980. P. 384–388. DOI: 10.1136/pgmj.2006.054759

28. Яковлева Е.Е., Фокша С.П., Брусина М.А., и др. Исследование противосудорожной активности новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2020. Т. 18, № 2. С. 149–154. DOI: 10.17816/RCF182149-154

29. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference? // *J. Parkinsons Dis.* 2019. Vol. 9, No. 3. P. 501–515. DOI: 10.3233/JPD-191683

REFERENCES

1. Perez-Lloret S, Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neural Transm.* 2018;125(8):1237–1250. DOI: 10.1007/s00702-018-1869-1

2. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA.* 1969;208(7).

3. Savica R, Grossardt BR, Rocca WA, et al. Parkinson disease with and without Dementia: a prevalence study and future projections. *Mov Disord.* 2018;33(4):537–543. DOI: 10.1002/mds.27277

4. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020;134. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104700

5. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain.* 2019;142(7):2051–2067. DOI: 10.1093/brain/awz111

6. Cersosimo MG, Raina GB, Pellene LA, et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1–6. DOI: 10.1155/2018/9642524

7. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338

8. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, et al. Parkinson's disease: from bench to bedside. *Rev Neurolog (Paris).* 2020;176(7–8):543–559. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.11.002

9. Pajares M, I. Rojo A, Manda G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. *Cells.* 2020;9(7). DOI: 10.3390/cells9071687

10. Fernández-Montoya J, Avendaño C, Negrodo P. The glutamatergic system in primary somatosensory neurons and its involvement in sensory input-dependent plasticity. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1). DOI: 10.3390/ijms19010069

11. Mironova YuS, Zhukova NG, Zhukova IA, et al. Parkinson's disease and glutamatergic system. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(5):138–142. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201811851138

12. Yasuhara T. Neurobiology research in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3). DOI: 10.3390/ijms21030793

13. Bhattacharya S, Ma Y, Dunn AR, et al. NMDA receptor blockade ameliorates abnormalities of spike firing of subthalamic nucleus neurons in a parkinsonian nonhuman primate. *J Neuro Res.* 2018;96(7):1324–1335. DOI: 10.1002/jnr.24230

14. Nuzzo T, Punzo D, Devoto P, et al. The levels of the NMDA receptor co-agonist D-serine are reduced in the substantia nigra of MPTP-lesioned macaques and in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients. *Sci Rep.* 2019;9(1). DOI: 10.1038/s41598-019-45419-1

15. Himmelberg MM, West RJH, Elliott CJH, et al. Abnormal visual gain control and excitotoxicity in early-onset Parkinson's disease *Drosophila* models. *J Neurophysiol.* 2018;119(3):957–970. DOI: 10.1152/jn.00681

16. Christoffersen CL, Meltzer LT. Evidence for N-methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons: possible preferential role for N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience.* 1995;67(2):373–381. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00047-m

17. Cerri S, Blandini F. An update on the use of non-ergot dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Exp Opin Pharmacother.* 2020;21(18):2279–2291. DOI: 10.1080/14656566.2020.1805432

18. Kwon DK, Kwatra M, Wang J, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: pathogenesis and emerging treatment strategies. *Cells.* 2022;11(23). DOI: 10.3390/cells11233736

19. Danyasz W, Parsons CG, Kornhuber J, et al. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents —

preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997;21(4):455–468. DOI: 10.1016/s0149-7634(96)00037-1

20. Müller T, Kuhn W, Möhr JD. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia. *Exp Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1181–1187. DOI: 10.1080/14656566.2019.1612365

21. Iakovleva EE, Brusina MA, Bychkov ER, et al. Antiparkinsonian activity of new ligands of the glutamate NMDA-receptor complex — imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii.* 2020;19(3):41–47. (In Russ.) DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.5

22. Dergachev VD, Yakovleva EE, Brusina MA, et al. Antiparkinsonian activity of new N-methyl-D-aspartate receptor ligands in the arecoline hyperkinesia test. *Meditsinskiy sovet (Medical Council).* 2021;(12):406–412. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-406-412

23. Dergachev VD, Yakovleva EE, Brusina MA, et al. Investigation of antiparkinsonian activity of new imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives on the experimental model of catalepsy. *Research Results in Pharmacology.* 2023;9(1):41–47. DOI: 10.18413/rppharmacology.9.10006

24. Guimarães RP, Ribeiro DL, Dos Santos KB, et al. The 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *J Vis Exp.* 2021;(176). DOI: 10.3791/62923

25. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1. Ed. by A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, A.N. Vasil'ev, et al. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)

26. Tappakhov AA, Popova TE, Govorova TG, et al. Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):87–92. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

27. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J.* 2007;83(980):384–388. DOI: 10.1136/pgmj.2006.054759

28. Iakovleva EE, Foksha SP, Brusina MA, et al. Studying the anticonvulsive activity of new ligands of NDMA-receptor complex — imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(2):149–154. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF182149-154

29. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference? *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):501–515. DOI: 10.3233/JPD-191683

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Дмитриевич Дергачев**, аспирант; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: dergachevvd@mail.ru

Екатерина Евгеньевна Яковлева, канд. мед. наук, научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-0270-0217; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

Мария Александровна Брустина, канд. хим. наук, младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0001-8433-120X; eLibrary SPIN: 8953-8772; e-mail: mashasemen@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Левон Борисович Пиотровский, д-р биол. наук, руководитель лаборатории; ORCID: 0000-0001-8679-1365; eLibrary SPIN: 2927-6178; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

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

AUTHORS' INFO

***Vladimir D. Dergachev**, postgraduate student; 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia. E-mail: dergachevvd@mail.ru

Ekaterina E. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), researcher; ORCID: 0000-0002-0270-0217; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

Mariya A. Brusina, Cand. Sci. (Chem.), junior researcher; ORCID: 0000-0001-8433-120X; eLibrary SPIN: 8953-8772; e-mail: mashasemen@gmail.com

Eugenii R. Bychkov, Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Levon B. Piotrovskiy, Dr. Sci. (Biol.), professor, head of the Laboratory; ORCID: 0000-0001-8679-1365; eLibrary SPIN: 2927-6178; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 53 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567967>

Историческая статья

История становления отдела фармакологии Института экспериментальной медицины (к 100-летию отдела)

П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины был создан осенью 1923 г. по инициативе руководства учреждения. На должность руководителя отдела был приглашен наиболее авторитетный на тот момент отечественный фармаколог, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии профессор Николай Павлович Кравков (1865–1924). Однако в связи с его преждевременной кончиной в апреле 1924 г. широкие исследования по фармакологии в отделе не были развернуты. В 1924–1936 гг. отдел возглавлял профессор Владимир Васильевич Савич (1874–1936), ученик И.П. Павлова, который основные исследования сосредоточил на изучении действия лекарственных веществ на нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и водного обмена. Исследования для изучения механизма прямого действия лекарств и ядов на органы и ткани проводились как с использованием изолированных органов, так и классических условно-рефлекторных методик. В связи со смертью В.В. Савича и реорганизацией структуры института в 1936 г. отдел был расформирован. Возрожденный отдел в 1948 г. возглавил профессор С.В. Аничков (1892–1981), впоследствии получивший звание Героя Социалистического Труда, лауреат Ленинской и Государственной премий СССР, академик Академии медицинских наук СССР, и вплоть до своей кончины оставался его бессменным заведующим. Бок о бок с ним в стенах отдела работали известные исследователи профессора В.М. Карасик, Н.В. Хромов-Борисов, И.С. Заводская (возглавляла отдел в 1981–1984 гг.), Ю.С. Бородин (возглавлял отдел в 1984–1992 гг.), Н.С. Сапронов (возглавлял отдел в 1992–2011 гг.), П.П. Денисенко, Н.А. Хараузов, В.Е. Рыженков, Н.А. Лосев. Основными направлениями работы отдела в 1948–1984 гг. стали фундаментальные фармакологические разработки и внедрение лекарственных препаратов в практику здравоохранения. В настоящее время отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова представляет собой один из крупнейших в России научно-исследовательских центров, занимающихся фундаментальными исследованиями в области фармакологии. С 2011 г. его возглавляет профессор П.Д. Шабанов. Отдел состоит из 4 лабораторий: лаборатория химии и фармакологии лекарственных средств (рук. — д-р мед. наук Е.Р. Бычков), лаборатория общей фармакологии (рук. — д-р биол. наук проф. А.А. Лебедев), лаборатория биохимической фармакологии (рук. — д-р мед. наук проф. П.Д. Шабанов) и лаборатория синтеза и нанотехнологии лекарственных веществ (рук. — д-р биол. наук проф. Л.Б. Пиотровский).

Ключевые слова: Институт экспериментальной медицины; отдел фармакологии; структура; научные направления.

Как цитировать

Шабанов П.Д. История становления отдела фармакологии Института экспериментальной медицины (к 100-летию отдела) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 169–184. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567967>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567967>

Historical Article

The history of the Department of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine (to the 100th anniversary of the department)

Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The Department of Pharmacology of the Institute of Experimental Medicine was established in the autumn of 1923 on the initiative of the institute's leadership. Professor Nikolai Pavlovich Kravkov (1865–1924), the most respected domestic pharmacologist at that time and the head of the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy, was invited as the alleged head of the department. However, N.P. Kravkov's untimely death in April 1924 precluded the department from developing extensive research in Pharmacology. Professor Vladimir Vasilyevich Savich (1874–1936), a student of I.P. Pavlov who focused his main research on the effect of medicinal substances on the nervous regulation of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, endocrine system, and water metabolism, led the department from 1924 to 1936. The mechanism of the direct impact of drugs and poisons on organs and tissues was studied using both isolated organs, notably endocrine glands, and classical conditioned reflex techniques. In 1936, the department was disbanded in connection with the death of the head (V.V. Savich) and the reorganization of the institute's structure. Professor S.V. Anichkov (1892–1981), who later became the Hero of Socialist Labor, laureate of the Lenin and State Prizes of the USSR, and academician of the USSR Academy of Medical Sciences, revived the department in 1948 and remained its permanent head until his death (in July 1981). Along with him were well-known researchers Professors V.M. Karasik, N.V. Khromov-Borisov, I.S. Zavodskaya (who led the department from 1981 to 1984), Y.S. Borodkin (who led the department from 1984 to 1992), N.A. Kharauzov, V.E. Ryzhenkov, N.S. Sapronov (who led the department from 1992 to 2011), P.P. Denisenko, and N.A. Losev. The main focus of the department from 1948 to 1984 was the integration of fundamental pharmacological advancements with the introduction of drugs into healthcare practice. Currently, the Department of Neuropharmacology. S.V. Anichkova is one of the largest research centers in Russia, focusing on fundamental research in Pharmacology. Professor P.D. Shabanov has been the head of the department since 2011. The department divided into four laboratories: the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Products (led by Doctor of Medical Sciences, E.R. Bychkov), the Laboratory of General Pharmacology (led by Doctor of Biological Sciences, Prof. A.A. Lebedev), the Laboratory of Biochemical Pharmacology (led by Doctor of Medical Sciences, Prof. P.D. Shabanov), and the Laboratory of Synthesis and Nanotechnology of Medicinal Substances (led by Doctor of Biological Sciences, Prof. L.B. Piotrovsky).

Keywords: Department of Pharmacology; Institute of Experimental Medicine; research areas; structure.

To cite this article

Shabanov PD. The history of the Department of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine (to the 100th anniversary of the department). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):169–184. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567967>

Received: 03.06.2023

Accepted: 12.08.2023

Published: 25.09.2023

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины был создан осенью 1923 г. по инициативе руководства Института, в то время возглавляемого профессором А.А. Владимировым (директор в 1918, 1922–1927 гг.), крупным специалистом в области патологии заразных болезней. В качестве предполагаемого руководителя отдела был приглашен наиболее авторитетный на тот момент отечественный фармаколог, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии, член-корреспондент Санкт-Петербургской (Российской) академии наук профессор Николай Павлович Кравков (1965–1924).

Ведущим направлением научной деятельности школы Н.П. Кравкова (рис. 1) было изучение реакции сосудов и различных органов на эндо- и экзогенные факторы в нормальных и патологических условиях. В содержание этой проблемы, которой Н.П. Кравков занимался на протяжении 20 лет, вошли вопросы действия ядов и лекарственных средств растительного и животного происхождения, синтетических препаратов, биогенных продуктов, рентгеновских лучей, микроконцентраций тяжелых металлов, бактериальных токсинов и микробов. На основе глубокого изучения данных вопросов у Н.П. Кравкова сформировались оригинальные взгляды о влиянии фармакологических средств и ядов на биологические процессы [1].

Огромная научная ценность идей и работ Н.П. Кравкова обусловлена, в первую очередь, широким использованием и усовершенствованием метода изолированных органов. Хотя этот метод зародился не в его лаборатории, простота, которую придал ему Н.П. Кравков, сыграла решающую роль в ценности и точности полученных результатов. В качестве объекта в лаборатории Н.П. Кравкова использовали ухо кролика (первый объект, позволивший количественно оценить реакцию сосудов — артерий и вен — на перфузируемые вещества), матку *in situ*, семенники, яичники, надпочечники, щитовидную железу, поджелудочную железу, сердце, легкие, а также многие другие органы животных (кролика, собаки, лягушки, голубя).

Важнейшим направлением научной деятельности Н.П. Кравкова и его школы было изучение функции эндокринных желез в изолированном виде (динамики секреции, характеристики действующих начал, фармакологии секреции и т. д.). Проведенные эндокринологические исследования стали блестящим вкладом в медицину и способствовали расцвету эндокринологии в России. Наибольший успех в серии выполненных эндокринологических работ был достигнут при изучении надпочечника и поджелудочной железы. В надпочечниковой жидкости было обнаружено наличие двух веществ: адреналиноподобного и мускариноподобного. Было показано, что первое продуцируется в мозговом слое надпочечника, а второе — в его корковом веществе. Большое значение имеют работы школы Н.П. Кравков по исследованию реакции надпочечника на яды и фармакологические средства.



Рис. 1. Николай Павлович Кравков, первый руководитель отдела фармакологии (1923–1924)

Fig. 1. Nikolai P. Kravkov, the first head of the Department of Pharmacology (1923–1924)

Особенно плодотворными оказались наблюдения, установившие очень высокую чувствительность хромаффинной ткани надпочечника к никотину и другим действующим на ганглии веществам. Удача с изоляцией надпочечника побудила Н.П. Кравкова использовать этот метод при изучении других эндокринных органов: поджелудочной и щитовидной желез, семенников, яичников. Появилась возможность исследовать взаимодействие желез внутренней секреции.

Н.П. Кравков стал основателем экспериментально-патологического (экспериментально-терапевтического) направления в отечественной фармакологии.

Велико значение исследований Н.П. Кравкова в разработке проблемы неингаляционного наркоза. Он изучил влияние нелетучих наркотизирующих агентов на изолированное сердце, ухо кролика и другие органы. Особое внимание его привлекли малотоксичные соединения типа уретана. По его предложению уретан был впервые испытан как наркотизирующее средство в клинике выдающегося хирурга лейб-медика профессора С.П. Федорова, однако вскоре пришлось отказаться от этого препарата ввиду его недостаточной наркотизирующей активности. Эта неудача не остановила Н.П. Кравкова, и он вскоре предложил той же клинике испытать сочетанное действие барбитурата гедонала с хлороформом. Гедонал давали больным внутрь в снотворной дозе до операции, благодаря этому создавался базис, на котором хлороформ мог применяться как обычно ингаляционно, но в меньшей, а следовательно, более безопасной дозе. Это был первый в России базисный наркоз. Однако желаемого результата и здесь не всегда удавалось добиться, поскольку эффект гедонала при приеме внутрь значительно варьировал. Тогда Н.П. Кравков предложил вводить только гедонал и притом внутривенно. Этот способ получил одобрительную оценку со стороны как русских (С.П. Федоров, А.П. Еремич, В.А. Оппель), так и зарубежных хирургов (Е. Пейдж и др.).

Таким образом, Н.П. Кравков, с одной стороны, содействовал распространению комбинированного наркоза, а с другой — положил начало новому (неингаляционно-му, внутривенному) способу наркотизирования. В настоящее время внутривенный наркоз широко распространен во всем мире, хотя используются более современные препараты.

Н.П. Кравков является одним из основателей эволюционной и сравнительной фармакологии не только в России, но и в мировой науке. Эволюционный метод служил ему не только для констатации различий фармакологических эффектов у отдельных видов животных, стоящих на различных ступенях эволюционного развития, а также человека, но и для раскрытия механизма таких эффектов. Н.П. Кравков обнаружил различное действие адреналина на коронарные сосуды человека в зависимости от возраста. При исследовании фармакологического действия йохимбина он использовал лягушек, кроликов, голубей, собак и человека и подчеркнул, что реакция организма на этот алкалоид зависит от его эволюционного развития. В книге «Основах фармакологии», первое издание которой вышло в 1904–1905 гг. (всего же было 14 переизданий, последнее в 1937 г.) Н.П. Кравков уделил достаточное место значению видов животных для понимания действия биологически активных веществ на организм и подчеркнул отличие их реакций от реакций человека [1].

Ожидалось, что такая личность, как проф. Н.П. Кравков, принесет оригинальное направление и оживит деятельность Института того периода в отношении использования новых лекарственных веществ в медицине. Однако преждевременная смерть Н.П. Кравкова в апреле 1924 г. не позволила развернуть широкие исследования по фармакологии в отделе.

В 1924–1936 гг. отдел возглавлял профессор Владимир Васильевич Савич (1874–1936), ученик И.П. Павлова,

который основные исследования сосредоточил на изучении действия лекарственных веществ на нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и водного обмена. Исследования проводились как с использованием изолированных органов, в частности эндокринных желез, для изучения механизма прямого действия лекарств и ядов на органы и ткани, так и классических условно-рефлекторных методик.

Выпускник Военно-медицинской академии (1898), В.В. Савич (рис. 2) в 1904 г. защитил диссертацию на соискание степени доктора медицинских наук на тему «Отделение кишечного сока». Имел обширный послужной список: работал врачом-ординатором в Петропавловской больнице (1899–1900), был практикантом физиологического отдела Института экспериментальной медицины (1901–1904), принимал участие в Русско-японской войне (1904–1905), работал ассистентом кафедры физиологии Военно-медицинской академии (1907–1912), трудился старшим физиологом физиологической лаборатории Академии наук (1912–1918), работал прозектором кафедры физиологии Первого Петроградского (Ленинградского) медицинского института (1918–1926), заведовал кафедрой фармакологии Ленинградского ветеринарного института (1921–1936). С 1924 по 1936 г. был избран и выполнял обязанности руководителя отдела фармакологии Института экспериментальной медицины. Автор около 100 научных работ по физиологии и исследованию секреторной деятельности желудка, кишечника, поджелудочной железы. Занимался исследованием и анализом проблемы обезболивания родов, выбора средств для лечения эклампсии. Основал в Институте экспериментальной медицины отделение эндокринологии. Умер 5 июля 1936 г. в Ленинграде.

В 1932 г. Институт экспериментальной медицины был реорганизован во Всесоюзный институт экспериментальной



Рис. 2. Владимир Васильевич Савич, руководитель отдела в 1924–1936 гг.

Fig. 2. Vladimir V. Savich, Head of the Department of Pharmacology (1924–1936)



Рис. 3. Сергей Викторович Аничков, руководитель отдела в 1948–1981 гг.

Fig. 3. Sergey V. Anichkov, Head of the Department of Pharmacology (1948–1981)

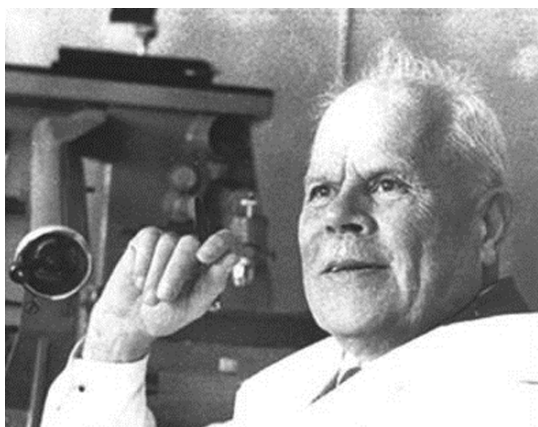


Рис. 4. С.В. Аничков в лаборатории. 1979 г.

Fig. 4. S.V. Anichkov in the laboratory (1979)



Рис. 5. Владимир Моисеевич Карасик, друг и сподвижник С.В. Аничкова

Fig. 5. Vladimir M. Karasik, friend and associate of S.V. Anichkov

медицины им. А.М. Горького (ВИЭМ), и в 1934 г. часть его отделов перевели в Москву; в Ленинграде научные подразделения стали называться Ленинградским филиалом ВИЭМ. В связи со смертью заведующего (В.В. Савич) и реорганизацией структуры института в 1936 г. отдел был расформирован.

Возрожден отдел был в 1948 г. под руководством профессора С.В. Аничкова (1892–1981), впоследствии ставшим Героем Социалистического Труда, лауреатом Ленинской и Государственной премий СССР, академиком Академии медицинских наук (АМН) СССР, который вплоть до своей кончины оставался его бессменным заведующим (рис. 3, 4). Бок о бок с ним в отделе работали такие известные исследователи, как академик АМН СССР проф. В.М. Карасик (рис. 5), член-корреспондент АМН СССР проф. Н.В. Хромов-Борисов (рис. 6), член-корреспондент АМН СССР проф. И.С. Заводская (возглавляла отдел в 1981–1984 гг., рис. 7), заслуженный деятель науки Российской Федерации член-корреспондент РАМН проф. Н.С. Сапронов (возглавлял отдел в 1992–2011 гг., рис. 8), заслуженный деятель науки РСФСР проф. П.П. Денисенко, проф. Ю.С. Бородкин (возглавлял отдел в 1984–1992 гг., рис. 9), проф. Н.А. Хараузов, проф. В.Е. Рыженков, заслуженный деятель науки РФ проф. Н.А. Лосев (рис. 10).

Основной тенденцией работы отдела в 1948–1984 гг. стало сочетание фундаментальных фармакологических разработок с внедрением лекарственных препаратов в практику здравоохранения. В качестве определяющего научного направления С.В. Аничков выбрал концепцию нейрогенных повреждений внутренних органов (миокарда, печени, желудка, поджелудочной железы) в результате чрезмерных нагрузочных воздействий на них. Исходя из этого разрабатывались фармакологические средства защиты внутренних органов депримирующего типа, в частности блокаторы рецепторов нейромедиаторов, осуществляющих нейрогенную регуляцию данных органов. Приоритет отдавался М- и Н-холиноблокаторам

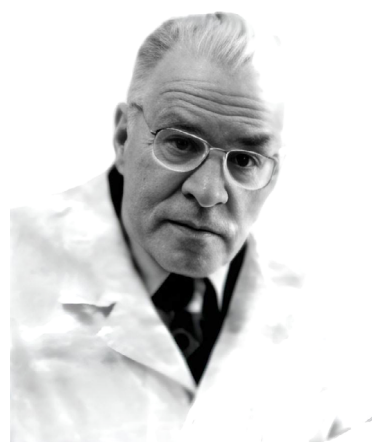


Рис. 6. Николай Васильевич Хромов-Борисов

Fig. 6. Nikolai V. Khromov-Borisov



Рис. 7. Ирина Сергеевна Заводская, руководитель отдела в 1981–1984 гг.

Fig. 7. Irina S. Zavodskaya, Head of the Department of Pharmacology (1981–1984)

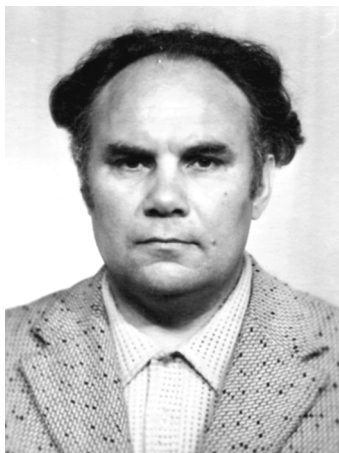


Рис. 8. Юрий Сергеевич Бородин, руководитель отдела фармакологии памяти и поведения в 1979–1984 гг. и отдела фармакологии в 1984–1991 гг.

Fig. 8. Yuri S. Borodkin, Head of the Department of Memory and Behavior Pharmacology (1979–1984) and the Department of Pharmacology (1984–1991)



Рис. 10. Николай Андреевич Лосев

Fig. 10. Nikolai A. Losev



Рис. 11. Петр Дмитриевич Шабанов, руководитель отдела с 2011 г.

Fig. 11. Petr D. Shabanov, Head of Department of Pharmacology (since 2011)

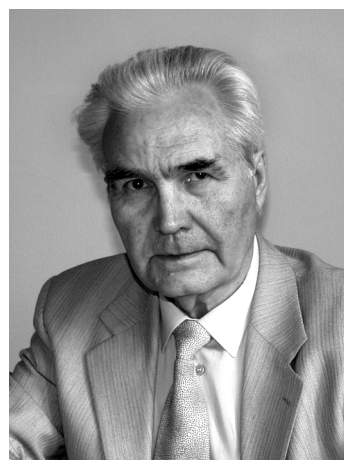


Рис. 9. Николай Сергеевич Сапронов, руководитель отдела в 1991–2011 гг.

Fig. 9. Nikolai S. Saponov, Head of the Department of Pharmacology (1991–2011)

(П.П. Денисенко, Н.А. Лосев), α - и β -адреноблокаторам (И.С. Заводская, Е.В. Морева), блокаторам гистаминовых рецепторов (Л.Л. Гречишкин), а также новой группе веществ, созданных по принципу структурного сходства с кофеином, но сохранивших только часть его свойств, — антифеинов (Ю.С. Бородин). Успеху фармакологов способствовало творческое содружество с химиками-синтетиками. Поэтому уже в 1950 г. в рамках отдела была создана лаборатория синтеза лекарственных веществ. С 1953 г. руководителем лаборатории стал доктор химических наук Николай Васильевич Хромов-Борисов (с 1964 г. член-корреспондент АМН СССР). Лаборатория активно работала и при С.В. Аничкове, и после его смерти (в 1981 г.), но была закрыта в 1990 г. при реорганизации отдела фармакологии в отдел нейрофармакологии. Только в 2008 г. благодаря инициативе директора института академику РАН Б.И. Ткаченко лаборатория была открыта вновь,



Рис. 12. Евгений Рудольфович Бычков, руководитель лаборатории химии и фармакологии лекарственных веществ

Fig. 12. Evgeny R. Bychkov, Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Drug Substances



Рис. 13. Андрей Андреевич Лебедев, руководитель лаборатории общей фармакологии

Fig. 13. Andrey A. Lebedev, Head of the Laboratory of General Pharmacology



Рис. 14. Левон Борисович Пиотровский, руководитель лаборатории химии и нанотехнологий лекарственных веществ

Fig. 14. Levon B. Piotrovsky, Head of the Laboratory of Chemistry and Nanotechnology of Drug Substances

но уже под названием «Лаборатория синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ».

По заказу фармакологов за годы существования лаборатории было синтезировано и передано для исследований более 2,5 тыс. соединений. Творческое сотрудничество фармакологов и химиков отдела позволило создать, изучить и внедрить в промышленное производство такие лекарственные препараты, как метилурацил, пентоксил, бензогексоний, сигетин, парамион, этимизол и др. (С.В. Аничков, И.С. Заводская, Н.А. Хараузов, Е.В. Морева, Н.В. Хромов-Борисов, С.Ф. Торф, Н.Б. Виноградова, М.Л. Инденбом, Л.А. Давиденков и др.). Последним препаратом, доведенным до практики сотрудниками лаборатории вопреки всем сложностям, сопровождающим внедрение лекарственных препаратов в середине 1970-х – начале 1980-х годов, был теркуроний, подводящий итог теоретическим работам Н.В. Хромова-Борисова по исследованию холинергической передачи.

Нужно сказать, что С.В. Аничков видел в химических соединениях не только потенциальные лекарственные средства, но, прежде всего, тонкий инструмент для изучения механизмов воздействия на системные и молекулярные реакции в том или ином органе. Это задавало тон созданию новых химических молекул направленного типа действия, а в науку этот принцип вошел под названием «направленный синтез лекарственных веществ», под которым имелось в виду подражание строению биологически активных молекул (медиаторов, гормонов, интермедиатов). Поэтому для химиков-синтетиков открывалось широкое поле и для практических, и для теоретических исследований. Следует выделить среди теоретических достижений химической лаборатории, в первую очередь, совместные работы Н.В. Хромова-Борисова и М.Я. Михельсона (Институт эволюционной физиологии и биохимии Академии наук СССР) по строению холинорецепторов (Н.В. Хромов-Борисов, В.Е. Гмиро), работы по зависимости действия

местных анестетиков от физико-химических свойств их молекул (Н.В. Хромов-Борисов, Н.И. Кудряшова), судьбе лекарственных препаратов в организме (Н.В. Хромов-Борисов, Г.М. Хейфиц, Л.Б. Пиотровский), разработку методов дизайна лекарственных веществ с помощью квантово-химических методов (Н.Б. Бровцына), дизайн лигандов гистаминовых рецепторов (В.Л. Гольдфарб). Большой цикл работ по фармакокинетике этимизола (Л.Б. Пиотровский, И.Я. Александрова) выполнен совместно с Институтом экспериментальной фармакологии Словацкой Академии наук.

В настоящее время Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова является одним из крупнейших в России научно-исследовательских центров, занимающихся фундаментальными исследованиями в области фармакологии. С 2011 г. руководителем отдела является доктор медицинских наук профессор П.Д. Шабанов (рис. 11).

Отдел состоит из 4 лабораторий: лаборатория химии и фармакологии лекарственных средств (рук. — д-р мед. наук Е.Р. Бычков, рис. 12), лаборатория общей фармакологии (рук. — д-р биол. наук проф. А.А. Лебедев, рис. 13), лаборатория биохимической фармакологии (рук. — д-р мед. наук проф. П.Д. Шабанов) и лаборатория синтеза и нанотехнологии лекарственных веществ (рук. — д-р биол. наук проф. Л.Б. Пиотровский, рис. 14).

С.В. Аничков нередко повторял, что фармакология — это, в конечном итоге, фармакология центральной нервной системы. Поэтому важнейшим направлением в работе отдела является изыскание и изучение механизма действия новых нейротропных средств. Создание лекарственного вещества представляет собой сложный многостадийный процесс, который включает молекулярно-патогенетические исследования, выбор молекулярной мишени, конформационный анализ и синтез, скрининг, фармакологический анализ, изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма, токсикологические

исследования, выяснение механизмов действия, доклинические и клинические испытания. Вот почему многопрофильность исследований является отличительной чертой отдела нейрофармакологии. Совместные усилия химиков, фармакологов и биохимиков позволяют успешно осуществлять направленный поиск новых высокоэффективных лекарственных соединений на основе подражания существующим в природе и живом организме биологически активных веществ.

Важнейший аспект нейрофармакологии — фармакология нейромедиаторных систем. Нейромедиаторные системы находятся в постоянном взаимодействии друг с другом, при этом происходит их взаимная модуляция. Дисрегуляция функционирования этих систем часто приводит к дисбалансу медиаторов и может стать причиной заболеваний. Поэтому важной задачей является изучение внутри- и межсистемных взаимодействий нейромедиаторов. Так, комплексное воздействие через М- и Н-холинергические механизмы обеспечивает успешную корректировку дисбаланса серотонина, норадреналина и дофамина при заболеваниях мозга и нейрогенных поражениях висцеральных органов.

В 1990–2015 гг. в отделе, в лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств под руководством заслуженного деятеля науки Российской Федерации, д-ра мед. наук, проф. Н.А. Лосева, на основе авторской концепции о реципрокности между М- и Н-холинорецептивными системами разработано и получено более 20 патентов на оригинальные способы лечения частичной атрофии зрительного нерва, неврита слухового нерва, бронхообструктивного синдрома, гипертонической болезни, паркинсонизма, детских церебральных параличей, обострений язвенной болезни, дислипидемий, апато-абулических состояний при шизофрении и т. п.

С использованием топографической модели связывающего сайта ионного канала Н-холинорецептора синтезированы высокоизбирательные Н-холиноблокаторы парасимпатических ганглиев, в 200 раз превосходящие препарат сравнения гексоний (канд. хим. наук В.Е. Гмиро). Применение последних позволяет снизить нежелательные центральные эффекты, сохранив при этом функции периферических М-холинорецепторов, что обеспечивает способность органа к саморегуляции. Данный аспект исследований подробно описан в монографии [2].

С 2019 г. лабораторию химии и фармакологии лекарственных средств возглавляет доктор медицинских наук Е.Р. Бычков (рис. 12). Лаборатория осуществляет химический синтез и доклинические испытания новых лекарственных препаратов — нейропротекторов, кардиопротекторов, антигипоксантов, анксиолитиков, анальгетиков, антидепрессантов и противосудорожных средств. В задачи лаборатории входит определение токсичности и безвредности новых соединений, выявление и изучение спектра специфической активности, а также механизмов их действия. В арсенале лаборатории — фармакологический

и токсикологический анализ, электрофизиологические и электрокардиологические исследования, психофармакологические тесты, оценка физической работоспособности (тредбан, барокамера), а также изучение действия потенциальных лекарственных средств при моделировании различных патологических состояния (судороги, паркинсонизм, нарушения памяти и т. д.).

Так, совместными исследованиями химиков и фармакологов показано [3, 4], что соли имидазол-4,5-дикарбоновых кислот с триэтаноламмонием при внутрибрюшинном введении оказывают выраженное центральное действие — предотвращают NMDA-индуцированные судороги и стимулируют условную реакцию предпочтения места у крыс; тогда как по отдельности компоненты этого комплекса не проявляют подобных эффектов. Показано также, что новые производные имидазолдикарбоновой кислоты (ИЗМ-2258, ИЗМ-2248, ИЗМ-2247) при внутрижелудочковом введении снижают проявления дискинезии различного генеза (резерпинного паркинсонизма и галоперидоловой катаlepsии).

В продолжение развития концепции Н.А. Лосева [2] в лаборатории продолжают изучение реципрокного взаимодействия между системами ацетилхолина и дофамина в механизмах регуляции эмоциональных и моторных функций, а также закономерностей структура — активность в ряду производных М-холиноблокатора амизила, что позволило выявить соединения (ИЗМ-1391, ИЗМ-1524), обладающие меньшей токсичностью и сниженным побочным периферическим действием по сравнению с прототипом (канд. мед. наук Е.Е. Яковлева, д-р биол. наук Л.К. Хныченко). Оба соединения стимулируют исследовательскую активность, корректируют вегетативный статус животных и улучшают сон. При этом у ИЗМ-1391 более выражено миорелаксирующее и анксиолитическое действие, а у ИЗМ-1524 — психоаналептическое и антидепрессивное [5, 6].

Синтезирован новый класс фармакологически активных соединений, прототипом которых является избирательный блокатор парасимпатических ганглиев ИЗМ-1556 (канд. хим. наук В.Е. Гмиро). Эти соединения способны устранять эксайтотоксическое действие глутамата (Glu), подавляя высвобождение Glu (путем блока пресинаптических nAChR $\alpha 3\beta 4$ в окончаниях Glu-нейронов) и угнетая активность самих Glu-нейронов, вследствие стимуляции афферентного вагуса. ИЗМ-1556 и его нортропиновые аналоги (ИЗМ-2199, ИЗМ-2200) обладают высокой анальгетической активностью в тесте tail-flick и могут использоваться для лечения воспалительной, послеоперационной и нейропатической боли. При хроническом введении внутрь ИЗМ-1556 уменьшает тяжесть коразоловых судорог у крыс и предупреждает развитие киндлинг-эффекта, превосходя по эффективности эталонный противоспазмолитический препарат вальпроат натрия. На модели ротенон-индуцированного паркинсонизма ИЗМ-1556, ИЗМ-2199 и ИЗМ-2200 уменьшают число животных с тяжелой

олигокинезией и полностью предотвращают развитие каталепсии, превосходя эффект классического противосудорожного препарата леводопы. На модели рассеянного склероза (аллергического энцефаломиелита) ИЗМ-1556 не уступает по нейропротекторной активности эталонному препарату копаксону. Преимущества ИЗМ-1556 — существенно более низкая стоимость синтеза, а также наличие антидепрессивного и анальгезирующего действий [7–9].

Адамантаны (амантадин, мемантин, ремантадин) давно используются в медицине как противовирусные, противовоспалительные и противосудорожные средства. Синтезирован ряд производных адамантана (ИЗМ-1913, ИЗМ-1921, ИЗМ-2127, ИЗМ-2151, ИЗМ-2163), среди которых выявлен сильный антиэпилептик (ИЗМ-1913), оказывающий противосудорожное действие без седативного эффекта, его терапевтический индекс в 800 раз выше, чем у мемантина и вальпроата, а также соединения (ИЗМ-2151, ИЗМ-2163), существенно превосходящие по противопаркинсонической активности эталонные препараты леводопу и мемантин.

Природные соединения кумарины обладают противовоспалительными, спазмолитическими и антикоагуляционными свойствами. Синтезирован ряд производных кумарина — 7-алкоксикумарины (ИЗМ-2262, ИЗМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЗМ-2263, ИЗМ-2267), среди которых выявлены соединения с антигипоксической, противосудорожной и анксиолитической активностью (д-р хим. наук Л.В. Мызников, канд. биол. наук М.А. Брусина). В условиях острой гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии защитные эффекты, сопоставимые с действием мексидола, оказывали ИЗМ-2267 и ИЗМ-2266, а при гистотоксической гипоксии — ИЗМ-2266 и ИЗМ-2267. Все новые соединения защищают животных от гибели после введения LD₅₀ никотина, тогда как при коразоловых судорогах 7-алкоксикумарины проявляют защитное действие в дозе 20 мг/кг, а 4-аминокумарины в дозе 200 мг/кг. В поведенческих тестах ИЗМ-2262 и ИЗМ-2266 повышают локомоторную активность и снижают показатели негативной эмоциональности и страха, в целом оказывая мягкий анксиолитический эффект [10, 11].

Продолжаются исследования механизмов действия и показаний к применению цитопротектора крамизола (канд. биол. наук И.В. Окуневич, канд. биол. наук А.В. Лизунов) и изучение кардиопротекторных свойств производных уридина (канд. биол. наук И.Б. Крылова, Е.Н. Селина) [12].

Отдел нейрофармакологии традиционно занимается исследованиями памяти, поведения, системных и молекулярных механизмов действия психотропных веществ. В последние годы поведенческие исследования отдела сосредоточились в лаборатории общей фармакологии под руководством доктора биологических наук, профессора А.А. Лебедева.

В лаборатории выполняются широкий набор классических поведенческих тестов (открытое поле, приподнятый

крестообразный лабиринт, шатл-бокс, принудительное плавание, условная реакция пассивного и активного избегания, условная реакция предпочтения места, камера Скиннера, и т. п.), а также оперативные вмешательства с вживлением электродов и хемотродов в головной мозг лабораторных животных.

Одно из новых направлений работы лаборатории — изучение роли пептидных систем головного мозга (грелин, орексин, кортиколиберин, кисспептины) в механизмах стресса и аддиктивного поведения (алкогольной, пищевой и игровой зависимости) [13]. Благодаря исследованиям лаборатории охарактеризованы спектр поведенческих нарушений у крыс, подвергнутых социальной изоляции, острому витальному стрессу и хронической алкоголизации; а также возможности коррекции этих нарушений с помощью селективных антагонистов рецептора грелина ([D-Lys3]-GHRP6), орексина (SB408124, TCSOX229) и кортиколиберина (астрессин) при интраназальном введении [14].

В условиях острого витального стресса у крыс, помещенных в клетку с тигровым питоном, формируется посттравматическая стрессорная реакция. У таких животных SB408124 и грелин снижали проявления страха и тревоги и восстанавливали коммуникационную активность, а [D-Lys3]-GHRP6 оказывал анксиогенный эффект [15]. Социальная изоляция формирует симптомокомплекс, включающий повышение эмоционально-исследовательской активности, снижение страха и агрессии. SB408124 и [D-Lys3]-GHRP6 усиливали этот тип поведения, тогда как грелин и орексин приближали поведение крыс-изолянтов к поведению крыс из сообщества. У крыс-изолянтов также была выявлена склонность к потреблению алкоголя.

У хронически алкоголизированных (6 мес.) крыс, астрессин, SB408124 и [D-Lys3]-GHRP6 подавляли выработку и воспроизведение условной реакции предпочтения места в ответ на введение этанола, а астрессин и [D-Lys3]-GHRP6 оказывали мягкий анксиолитический и стабилизирующий поведение эффекты. Кроме того, введение SB408124 в структуры системы расширенной миндалины подавляло психоактивирующие и подкрепляющие эффекты наркотиков (β-фенилизопропиламина, МК801 и триперидина) [16].

К болезням современного общества относятся патологическое переедание и игромания, представляющие собой формы несубстратных (нехимических) зависимостей. Игровое поведение включает обсессивно-компульсивный, импульсивный и аддиктивный компоненты. У грызунов обсессивно-компульсивное поведение оценивали в тесте закапывания шариков (разновидность груминга). Закапывание шариков повышалось в результате витального стресса, в меньшей мере у крыс-изолянтов; [D-Lys3]-GHRP6, SB408124, TCSOX229 и астрессин снижали последствия стресса, нормализуя компульсивный компонент игровой зависимости. Для изучения импульсивного компонента использовали метод обучения в ситуации выбора

силы и вероятности пищевого подкрепления. В этом тесте грелин повышал число побегов в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления (повышал азартность), тогда как [D-Lys3]-GHRP6 увеличивал число побегов в рукав с вероятностью 100 %, но меньшей величиной подкрепления. Непрямой адреномиметик β -фенилизопропиламин увеличивал как компульсивный, так и импульсивный компоненты игровой зависимости. Аддиктивное поведение у крыс индуцировали электростимуляцией латерального гипоталамуса, повышающей мотивацию к получению пищевой и непищевой награды. В результате сытые крысы начинали потреблять пищу сверх нормы. Наряду с гиперфагией такие животные демонстрировали снижение порога и повышение частоты реакции самостимуляции в камере Скиннера. В этих условиях [D-Lys3]-GHRP6 и SB408124 снижали потребление пищи и параметры самостимуляции, что указывает на участие грелина и орексина в механизмах перекармливания и гемблинга [13].

Полученные результаты представляют практический интерес для разработки методов фармакологической коррекции стресс-индуцированных заболеваний (депрессии, ожирения, алкоголизма, игромании), поскольку в лаборатории накоплен значительный материал о последствиях, которые оказывают различные виды стресса на статус дофаминергической, грелиновой, орексиновой и кортиколибериновой систем мозга, и их чувствительности к лекарственной терапии.

Новым объектом исследования является эндогенный пептид кисспептин, рецепторы которого вовлечены в механизмы продукции гонадотропин-рилизинг-гормона в клетках паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Показаны подкрепляющее и антидепрессивное свойства кисспептина. В последние годы в лаборатории развиваются исследования на рыбах *Danio rerio*, их поведение в тестах новизны и предъявления хищника представляется перспективным для изучения тревожно-фобических реакций [17].

Современные представления о качестве жизни требуют значительного повышения эффективности лечения не только заболеваний центральной нервной системы, но и длительно текущих висцеральных расстройств нейрорегенной природы (заболевания сердечно-сосудистой, гастро-дуоденальной систем и др.). Поэтому в отделе, в лаборатории фармакологии висцеральных систем (рук. — заслуженный деятель науки Российской Федерации, чл.-корр. РАМН, проф. Н.С. Сапронов с 1990 по 2016 г.), в настоящее время — лаборатории биохимической фармакологии (рук. — д-р мед. наук проф. П.Д. Шабанов), ведется поиск и изучаются возможности оптимизировать течение висцеральных патологий веществами, действующими в области синаптической передачи, и веществами метаболического типа действия (производные таурина, уридина, имидазолдикарбоновой кислоты). В задачу лаборатории входит фармакологическая характеристика

препарата: изучение специфической активности, токсичности и безвредности препарата, разработка технологического процесса получения лекарственной формы и подготовка нормативно-технической документации. За последние годы синтезированы новые производные серосодержащей аминокислоты таурина, среди которых обнаружены соединения, обладающие антигипоксическими, антиишемическими, антиатеросклеротическими, кардиопротекторными и нейропротекторными свойствами, разработан и запатентован стимулятор тканевого энергетического метаболизма крамизол, противомикробный препарат широкого спектра действия иксин, антиаритмик тауритман, репаративное средство таурекар, высокоэффективный антигельминтик гелмизин.

Нужно отметить, что в отделе фармакологии традиционно занимаются изучением механизмов действия лекарственных препаратов. При С.В. Аничкове биохимические исследования проводились под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора И.С. Заводской, но лаборатория как самостоятельное научное подразделение не выделялась. Лаборатория биохимической фармакологии появилась только в 1979 г. и вошла в состав вновь организованного отдела фармакологии памяти и поведения (существовал в 1979–1984 гг.). Ее возглавила доктор биологических наук Н.И. Разумовская. В 1984 г., после объединения отделов фармакологии и фармакологии памяти и поведения, заведовать лабораторией пригласили доктора медицинских наук Б.И. Клементьева, который руководил ею до 2003 г., вплоть до отъезда за рубеж, в Данию. До 2016 г. лабораторию возглавлял член-корреспондент РАМН, профессор Н.С. Сапронов, одновременно являясь руководителем отдела нейрофармакологии (1992–2011). В 2016 г. лаборатория была реорганизована по инициативе заведующего отделом профессора П.Д. Шабанова, который руководит ей в настоящее время.

В арсенале лаборатории имеется широкий набор биохимических и молекулярно-биологических методов (хроматография, электрофорез, ферментативные реакции, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, высокоэффективная жидкостная хроматография, иммуногистохимия, и т. п.) для исследования молекулярных механизмов памяти, стресса, гипоксии, алкоголизма, а также механизмов действия нейропротекторов и антиалкогольных средств.

В последние годы ключевые компоненты системы регуляции экспрессии генов стали рассматриваться как перспективные фармакологические мишени. Разработки отдела в этой области связаны с изучением протеинкиназы СК2 (казеинкиназы II). Благодаря множественности белков-мишеней СК2 находится «на перекрестке» многочисленных сигнальных путей и контролирует практически все стороны клеточного метаболизма. СК2 является проводником внешних сигналов в ядро. Путем фосфорилирования ядерных рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов СК2 регулирует экспрессию гормонозависимых

генов. CK2 фосфорилирует компоненты транскрипционного комплекса и регулирует экспрессию генов на уровне структуры хроматина, то есть служит неспецифическим эффектором генной экспрессии. В отделе разработаны новые избирательные активаторы и ингибиторы CK2 — 1-алкил-4,5-ди(Н-метилкарбамоил) имидазолы. Эти вещества используются как фармакологические зонды для изучения роли CK2 в механизмах синаптической пластичности. Учитывая, что ядерными мишенями CK2 являются архитектурные факторы хроматина (HMG, UBF, TBP), факторы сборки нуклеосом и молчания хроматина (NAP-1/2, HDAC1/2, HP-1), ферменты, осуществляющие АТФ-зависимые микро- и макроманипуляции ДНК (ДНК-лигаза, ДНК-топоизомераза II), компоненты протеасомного комплекса, играющие важную роль в ремоделировании хроматина, предполагается, что активаторы CK2 индуцируют «открытое» состояние хроматина, облегчают экспрессию генов при обучении и способствуют консолидации долговременной памяти. Регуляторные функции CK2 изменяются при долговременной адаптации, обучении, аномальном эмбриогенезе и старении. На этих моделях показан высокий нейропротекторный потенциал модуляторов CK2 [18].

С помощью избирательных модуляторов CK2 1-алкил-4,5-ди(Н-метилкарбамоил) имидазолов был изучен сигнальный каскад CK2 (д-р биол. наук О.Г. Куликова, канд. мед. наук Б.А. Рейхардт). Показано, что этот процесс включает автофосфорилирование и активацию CK2, фосфорилирование транскрипционного фактора HMG14 и миозинподобных белков хроматина, изменение конформации и транскрипционной активности хроматина, синтез и фосфорилирование синаптосомальных белков. Сигнальный каскад CK2 изменяется при долговременной адаптации, обучении, аномальном эмбриогенезе и старении. Учитывая, что CK2 интегрирует внешние сигналы и передает их в ядро, предполагается, что модуляторы CK2 могут имитировать гормональную регуляцию экспрессии генов мозга и оптимизировать генетический контроль синаптической пластичности и долговременной памяти. Таким образом, применение модуляторов CK2 представляется новым подходом для фармакологической коррекции нарушений памяти, в основе которых лежит снижение экспрессии генов [19].

Активно развиваются исследования в области психо-нейроэндокринологии. Известно, что нарушения гормонального статуса лежат в основе поведенческих и когнитивных дефицитов при старении, болезни Альцгеймера, климактерическом и предменструальном синдроме у женщин. В поведенческих тестах изучены особенности памяти и поведения у животных с дефицитом и дисбалансом тиреоидных гормонов и эстрогенов, а также в различные фазы эстрального цикла у крыс-самок. На основе изучения взаимодействия между эндокринной и нейромедиаторными системами в отделе разрабатываются препараты, сочетающие в себе свойства гормонов (эстроген, андроген)

и нейротропных агентов (агонист/антагонист M1 рецепторов ацетилхолина, 1A и 2A серотонина, D1 и D2 дофамина). Использование веществ такого рода позволит устранять нарушения как в эндокринной, так и в нейромедиаторной системах одновременно, не допуская формирования «порочного» круга. В молекулярно-патогенетических исследованиях показаны нарушения нейроэндокринной передачи (стероидные, тиреоидные гормоны, биогенные амины и их метаболиты), внутриядерной трансдукции сигнала (CK2-каскад) и экспрессии рецепторов (1A и 2A серотонина, 17 β -эстрадиола) при когнитивных расстройствах, связанных с дефицитом эстрогенов и старением (чл.-корр. РАН, проф. Н.С. Сапронов, д-р биол. наук Ю.О. Федотова).

Важным разделом психо-нейроэндокринологических исследований является изучение негормональных эффектов гормонов и гормоноподобных субстанций. Так, фармакологический анализ с использованием либеринов тропных гормонов гипофиза позволил выявить гормональные компоненты зависимости от алкоголя, опиатов, психостимуляторов и других наркотиков. Показана возможность блокады аддиктивного поведения у животных внутривнутренним введением антагонистов кортиколиберина, грелина, орексина и субстанции P, то есть пептидных гормонов, модулирующих эмоционально-мотивационные компоненты поведения. На этой основе сформулирована платформа для создания фармакологических средств с антинаркотическим действием (д-р мед. наук проф. П.Д. Шабанов). Получены первые оригинальные соединения этой группы веществ на основе генно-инженерных конструкций, изучены их свойства и перспективность применения в качестве антиалкогольных средств (д-р биол. наук проф. А.А. Лебедев, канд. мед. наук Е.Р. Бычков, канд. биол. наук П.П. Хохлов).

Новое направление работы лаборатории — изучение роли пептидных систем головного мозга (грелин, орексин, кортиколиберин, кассипептины) в механизмах стресса и алкогольной зависимости. Показано, что хроническая алкоголизация крыс-самок во время беременности стимулирует экспрессию D2-рецепторов дофамина (DA) и снижение уровня DA и катехол-О-метилтрансферазы (COMT) у плодов. В постнатальный период происходит дальнейшее снижение активности DA-системы — уменьшение содержания DOPAC (3,4-диоксифенилуксусной кислоты) и отношения DOPAC/DA (д-р биол. наук И.В. Карпова) [21–23]. Алкоголизация приводит к снижению уровня дезацил-грелина (d-Ghr) в крови и увеличению экспрессии рецептора грелина (GHSR1a). У взрослых животных хроническая алкоголизация приводит к снижению периферического d-Ghr и увеличению экспрессии GHSR1a. Отмена алкоголя стимулирует подъем уровня d-Ghr в крови и экспрессии GHSR1a в префронтальной коре и вентральной области покрышки (VTA). В механизмы развития тяги к алкоголю вовлечены рецепторы кортиколиберина (CRFR2), регулирующие активность DA/GABA-нейронов. При отмене алкоголя происходит увеличение экспрессии CRFR2 в VTA.

Кроме того, в эмоциогенных структурах мозга алкоголизация стимулирует экспрессию фактора роста фибробластов FGF2, контролирующего развитие DA-нейронов (канд. мед. наук М.И. Айрапетов) [24–26].

Изучены спектры распределения d-Ghr и OXA в структурах мозга крыс на фоне стресса, алкоголизации и отмены этанола (канд. биол. наук И.Ю. Тиссен, канд. биол. наук П.П. Хохлов). Сходные данные получены на рыбках *Danio rerio*, у которых нейрохимический профиль мозга более близок к человеческому, чем у грызунов. Содержание d-Ghr в переднем и среднем мозге *Danio rerio* увеличивалось после контакта с хищником и устранялось введением феназепам и [D-Lys3]-GHRP6 (А.А. Блаженко).

Хроническая алкоголизация активирует TLR-сигналинг в клетках микроглии мозга крыс, а отмена этанола приводит к дисрегуляции в системе врожденного иммунитета и провоспалительных цитокинов, что может стимулировать воспаление и гибель нейронов.

Алкоголизация (1–6 мес.) приводит к повышению экспрессии TLR3/4 (Toll-подобных рецепторов) и его эндогенного лиганда HMGB1 (high-mobility group protein B1) в коре и гиппокампе, тогда как отмена этанола стимулирует значительный подъем уровней мРНК TLR3/4/7, HMGB1, MCP-1 (хемоаттрактантный белок моноцитов), TNF- α (фактора некроза опухоли α), и интерлейкина 1 β в миндалевидном теле, гиппокампе, стриатуме, префронтальной и медиальной энторинальной коре, с последующим восстановлением до нормы в течение 2 нед. [25, 27]. Иммуногистохимические исследования подтверждают, что пренатальная алкоголизация у крыс вызывает уменьшение размеров и гибель значительной части нейронов в DA и орексиновых (OX) ядрах ствола мозга. Повреждение OX-нейронов сопровождается увеличением синтеза OXA и усилением влияния клеток макроглии на жизнеспособные нейроны (канд. мед. наук М.И. Айрапетов, С.Е. Ереско) [24].

Продолжаются исследования нейрохимических основ асимметрии мозга (д-р биол. наук И.В. Карпова). Изучено содержание и динамика моноаминов (NE, DA, 5-HT, DOPAC, HVA, 5-HIAA) в симметричных структурах мозга (обонятельный бугорок, стриатум, гипоталамус, кора, гиппокамп) у мышей и крыс в условиях патологии (социальная изоляция, алкоголизация, гипоксия, гипертиреоз, унилатеральная корковая распространяющаяся депрессия), на фоне окситоцина, антагонистов GHSR1a ([D-Lys3]-GHRP6) и OX1R (SB408124), а также при действии психостимулятора фенамина и электростимуляции латерального гипоталамуса [20–22].

Продолжаются также исследования многофункциональной протеинкиназы CK2. Обучение условному рефлексу пассивного избегания стимулирует активность нейрональной CK2 в отношении синапсомальных и ядерных белков; сходный эффект оказывают стимуляторы CK2 из группы структурных аналогов этимизола (CA3) *in vitro* и *in vivo*. При действии CA3 *in vivo*, наряду с активацией CK2, наблюдается динамический подъем PKA/PKC/

CaMKII-зависимого фосфорилирования белков синаптических мембран. Обучение условному рефлексу активного избегания стимулирует CK2 ядер и хроматина; при псевдообучении активность CK2 остается высокой на протяжении тренинга, тогда как у обучающихся крыс происходит динамическое повышение активности CK2 в коре и снижение в гиппокампе. Полученные результаты указывают на активное участие CK2 в механизмах нейропластичности и позволяют отнести CK2 к «киназам памяти» [18, 19].

Характерной чертой современной фармакологии является приоритет молекулярных исследований. Применение методов молекулярной механики и теоретического конформационного анализа дает возможность моделировать лиганд-рецепторное взаимодействие. В лаборатории синтеза и нанотехнологии лекарственных веществ (рук. — д-р биол. наук, проф. Л.Б. Пиотровский), осуществляется синтез лигандов различных подтипов рецепторов возбуждающих аминокислот. В частности, в последние годы созданы новые антагонисты (производные гетероциклических дикарбоновых кислот), «суперкислые» агонисты (производные N-фаламоил L-глутаминовой кислоты) и частичные агонисты (производные N-замещенной аспарагиновой кислоты) NMDA-рецепторов, обладающие в зависимости от дозы способностью ингибировать или блокировать NMDA-индуцированные судороги [28]. С использованием этих веществ смоделирован активный центр NMDA-рецептора и взаимодействие рецептора с молекулами агонистов и антагонистов. Модель узнающего сайта NMDA-рецептора позволяет получить не только качественные, но и количественные характеристики взаимодействия лиганда с молекулярной мишенью и в конечном итоге конструировать молекулы с заданным типом биологической активности. С нарушениями ВАК-ергической передачи связывают развитие эпилепсии, болезни Альцгеймера и хореи Геттингтона, психотических и депрессивных состояний. Возможность вмешиваться в работу этой системы создает предпосылки для успешной коррекции ишемических состояний, судорожных и дегенеративных заболеваний мозга.

В отделе продолжается поиск блокаторов протон-активируемых ионных каналов, которые могут представлять практический интерес в качестве анальгетиков. Осуществляется также поиск новых веществ позитивного и негативного типа действия, влияющих на дофаминергическую систему [29]. Оригинальные исследования выполнены в области изучения химии и фармакологии фуллеренов и их производных. Показана возможность использования фуллеренов C₆₀ в качестве носителей молекул биологически активных соединений, в том числе фармакологических агентов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер, впервые показана способность фуллерена C₆₀ к биodeградации под воздействием ферментов млекопитающих. Получены пионерские данные о возможности регресса амилоидного белка внутри клеток под влиянием химических соединений на основе фуллерена C₆₀.

В настоящее время отдел динамично развивается, несмотря на некоторые структурные и кадровые перестройки. Для работы в науке в отдел пришли молодые перспективные исследователи и аспиранты (канд. биол. наук И.Ю. Тиссен, канд. мед. наук М.И. Айрапетов, канд. мед. наук Н.Д. Якушина-Надбитова, канд. мед. наук А.В. Любимов, канд. биол. наук А.В. Лизунов, канд. биол. наук М.А. Брусина, А.А. Блаженко, С.Е. Ереско). Осваиваются много новых методик, включая передовые молекулярно-биологические техники и приемы. Сотрудники получают научные гранты разного уровня, включая государственные контракты, гранты Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, другие формы финансовой и интеллектуальной поддержки. Ежегодно сотрудники отдела публикуют десятки научных статей в рейтинговых журналах России и за рубежом. Только в последние 10 лет вышло несколько монографий по актуальным проблемам нейрофармакологии, психонейроэндокринологии и нейробиологии [30–40]. Сотрудники отдела входят в состав редакционной коллегии / редакционного совета журналов «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» (выходит с 2003 г., входит в базы данных РИНЦ, RSCI и Scopus) и «Психофармакология и биологическая наркология» (выходит с 2000 г., входит в базу данных РИНЦ, с 2006 по 2013 г. входил в базу данных Scopus, восстановлен в 2022 г.) и активно сотрудничают с новыми журналами, выходящими под эгидой Санкт-Петербургского фармакологического общества.

Заканчивая настоящий обзор, хочется подчеркнуть, что научный и кадровый потенциал отдела сохранен, приумножается и адекватно реализуется. Это позволяет рассчитывать на решение в ближайшие годы актуальных направлений современной фармакологической науки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, author 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.

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. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической академии: первые 100 лет (1798–1898) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 1. С. 23–39. DOI: 10.17816/phbn321614
2. Лосев Н.А., Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., и др. Фармакология новых холинергических средств (фармакология — клинике). Санкт-Петербург: Art-Xpress, 2015.
3. Яковлева Е.Е., Фокша С.П., Брусина М.А., и др. Исследование противосудорожной активности новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса — производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18. № 2. С. 149–154. DOI: 10.17816/RCF182149-15
4. Yakovleva E.E., Bychkov E.R., Brusina M.A., et al. Pharmacological activity of new imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives in dopaminergic transmission suppression tests in mice and rats // Research Results in Pharmacology. Vol. 6, No. 4. P. 51–57. DOI: 10.3897/rppharmacology.6.57883
5. Khnychenko L.K., Yakovleva E.E., Bychkov E.R., et al. Effects of fluorencarbonic acid derivative on the levels of monoamines and their metabolites in brain structures of rats with modeled depression-like state // Bull. Exp. Biol. Med. 2017. Vol. 163, No. 5. P. 632–634. DOI: 10.1007/s10517-017-3866-z
6. Khnychenko L.K., Yakovleva E.E. Synthesis and pharmacological activity of 2-(diethylamino) ethyl 9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxylate hydrochloride // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53. P. 216–219. DOI: 10.1007/s11094-019-01982-5
7. Gmiro V.E., Serdyuk S.E., Veselkina O.S. Synthesis and pharmacological properties of 1-(6-aminoethylamino)-1-phenylcyclohexyl dihydrochloride (IEM-2062) as compared with memantine // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53, No. 1. P. 29–34. DOI: 10.1007/s11094-019-01950-z
8. Gmiro V.E., Serdyuk S.E., Veselkina O.S. Comparison of the chronic anticonvulsant activity and safety of IEM-1913, sodium valproate, IEM-1676, and memantine in experiments on rats // Neurosci. Behav. Physiol. 2019. Vol. 49, No. 3. P. 306–314. DOI: 10.1007/s11055-019-00733
9. Gmiro V.E., Serdyuk S.E. Stimulation of vagus by phenylephrine increases the efficiency and safety of antidepressants and anti-epileptics // Eur. J. Gen. Med. 2019. Vol. 2, No. 1. P. 7–9. DOI: 10.31487/j.ejgm.2019.01.01
10. Родионова О.М., Сафонова А.Ф., Каширин А.О., и др. Влияние новых производных кумарина на выживаемость мышей в модельных условиях острой гипоксии // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № 4. С. 103–108. DOI: 10.17816/MAJ19258
11. Яковлева Е.Е., Мызников Л.В., Шабанов П.Д. Сравнение противосудорожной активности замещенных оксикумаринов и

- 4-[(3-нитро-2-оксо-2H-хромен-4-ил)амино]бутановой кислоты // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54, № 9. С. 22–26. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-22-26
- 12.** Лизунов А.В., Окуневич И.В., Лебедев А.А., и др. Молекулярные механизмы гиполипидемического действия цитопротектора крамизола при экспериментальной дислипидемии // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66, № 4. С. 326–331. DOI: 10.18097/PBMC20206604326
- 13.** Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S., et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats // *Research Results in Pharmacology*. 2020. Vol. 6, No. 2. P. 81–91. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.52180
- 14.** Lebedev A., Khokhlov P., Tissen I., et al. Expression of gambling elements is connected with content of desacyl-ghrelin in the limbic structures and the brain receptors activity // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019. Vol. 29, No. 6. P. S109–S110. DOI: 10.1038/s41598-019-38549
- 15.** Tissen I., Lebedev A., Shabanov P., et al. OX1R antagonist SB408124 action and extrahypothalamic CRF in rats after psychotraumatic exposure // *Georgian Med. News*. 2019. No. 290. P. 127–131.
- 16.** Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology*. 2019. Vol. 5, No. 3. P. 11–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
- 17.** Хохлов П.П., Байрамов А.А., Блаженко А.А., и др. Пептидные сигнальные системы костистых рыб как новая молекулярная модель для экспериментальной нейрофармакологии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023. Т. 22, № 1. С. 42–52. DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.6 EDN: DGHYWC
- 18.** Reikhardt B.A., Shabanov P.D. Catalytic subunit of PKA as a prototype of the eukaryotic protein kinase family // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2020. Vol. 85, No. 4. P. 409–424. DOI: 10.1134/S0006297920040021
- 19.** Reikhardt B.A., Shabanov P.D. The effect of structural analogues of etimazole on protein kinase CK2, protein phosphorylation, and transcription of chromatin in rat cortical and hippocampal neurons // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2020. Vol. 14, No. 4. P. 320–328. DOI: 10.1134/S1990750820040101
- 20.** Karpova I.V. Effects of oxytocin on the levels and metabolism of monoamines in the brain of white outbred mice during long-term social isolation // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 163, No. 6. P. 714–717. DOI: 10.1007/s10517-017-3887-7
- 21.** Karpova I.V., Bychkov E.R., Shabanov P.D., et al. The effect of acute hypoxia with hypercapnia on the monoamine content in symmetrical brain areas of albino mice // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2018. Vol. 12, No. 4. P. 303–307. DOI: 10.1134/S1990750818040030
- 22.** Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., et al. Long-term social isolation changes the sensitivity of monoaminergic brain systems to acute hypoxia with hypercapnia // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2019. Vol. 13, No. 2. P. 140–145. DOI: 10.1134/S1990750819020057
- 23.** Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., et al. The time-course of changes in the state of brain monoaminergic systems of mice under the acute hypoxia with hypercapnia // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2020. Vol. 14, No. 2. P. 136–149. DOI: 10.1134/S1990750820020079
- 24.** Airapetov M.I., Sekste E.A., Eresko S.O., et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OXR1) in emotiogenic structures of the rat brain // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2019. Vol. 13, No. 1. P. 93–96. DOI: 10.18097/PBMC20186405451
- 25.** Airapetov M.I., Eresko S.O., Bychkov E.R., et al. Expression of Toll-like receptors in emotiogenic structures of rat brain is changed under longterm alcohol consumption and ethanol withdrawal // *Med. Immunol. (Russia)*. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 77–86. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-1836.
- 26.** Airapetov M.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R., et al. Alcoholization and ethanol withdrawal leads to activation of the neuroimmune response in the prefrontal rat brain // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* 2020. Vol. 14, No. 1. P. 15–19. DOI: 10.1134/S1990750820010023
- 27.** Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., и др. Алкоголизация и отмена этанола приводят к активации нейроиммунного ответа в префронтальной коре мозга крыс // Биомедицинская химия. 2019. Т. 65, № 5. С. 380–384. DOI: 10.1134/S1990750820010023
- 28.** Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., и др. Роль Toll-подобных рецепторов в нейроиммунологии алкоголизма // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66, № 3. С. 208–215. DOI: 10.18097/PBMC20206603208
- 29.** Пиотровский Л.Б. Очерки о наномедицине. Санкт-Петербург: Европейский дом, 2013.
- 30.** Zhukov I.S., Kozlova A.A., Gainetdinov R.R., et al. Minimal age-related alterations in behavioral and hematological parameters in trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) knockout mice // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020. Vol. 40, No. 2. P. 273–282. DOI: 10.1007/s10571-019-00721-4
- 31.** Сапронов Н.С. Гонадолиберины. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2012.
- 32.** Вислобоков А.И., Борисова В.А., Прошева В.И., и др. Фармакология ионных каналов. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2012.
- 33.** Шабанов П.Д. Наркология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
- 34.** Глуценко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. Москва: Бином, 2013.
- 35.** Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2014.
- 36.** Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Морфология ишемизированного мозга. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2018.
- 37.** Талибов А.Х., Ноздрачев А.Д., Шабанов П.Д. Функциональная кардиология в спорте. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020.
- 38.** Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Не-нейрональный ацетилхолин печени. Москва: Российская академия наук, 2020.
- 39.** Шабанов П.Д., Воробьева В.В. Клиническая фармакология. Академический курс. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020.
- 40.** Шабанов П.Д., Орлов Ф.А., Тутаева В.В., и др. Лекарственные средства, применяемые в гематологии: классификация и описание препаратов // Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. Москва: Литтерра, 2021. С. 549–782.
- 41.** Шабанов П.Д., Бузник Г.В., Байрамов А.А. Фармакотерапия астенического синдрома метаболическими средствами: рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2021.

REFERENCES

1. Shabanov PD. Department of pharmacology at the imperial medical and surgical academy: the first 100 years (1798–1898). *Psychopharmacology & biological narcolology*. 2023;14(1):23–39. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn321614
2. Losev NA, Saponov NS, Khnychenko LK, et al. Farmakologiya novykh kholinergicheskikh sredstv (farmakologiya — klinike). Saint Petersburg: Art-Xpress; 2015. (In Russ.)
3. Yakovleva EE, Foksha SP, Brusina MA, et al. Studying the anticonvulsive activity of new ligands of NDMA-receptor complex — imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(2):149–154. DOI: 10.17816/RCF182149-154
4. Yakovleva EE, Bychkov ER, Brusina MA, et al. Pharmacological activity of new imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives in dopaminergic transmission suppression tests in mice and rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(4):51–57. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.57883
5. Khnychenko LK, Yakovleva EE, Bychkov ER, et al. Effects of fluorencarboxylic acid derivative on the levels of monoamines and their metabolites in brain structures of rats with modeled depression-like state. *Bull Exp Biol Med*. 2017. 163(5):632–634. DOI: 10.1007/s10517-017-3866-z
6. Khnychenko LK, Yakovleva EE. Synthesis and pharmacological activity of 2-(diethylamino)ethyl 9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxylate hydrochloride. *Pharm Chem J*. 2019;53:216–219. DOI: 10.1007/s11094-019-01982-5
7. Gmiro VE, Serdyuk SE, Veselkina OS. Synthesis and pharmacological properties of 1-(6-aminoethylamino)-1-phenylcyclohexyl dihydrochloride (IEM-2062) as compared with memantine. *Pharm Chem J*. 2019;53(1):29–34. DOI: 10.1007/s11094-019-01950-z
8. Gmiro VE, Serdyuk SE, Veselkina OS. Comparison of the chronic anticonvulsant activity and safety of IEM-1913, sodium valproate, IEM-1676, and memantine in experiments on rats. *Neurosci Behav Physiol*. 2019;49(3):306–314. DOI: 10.1007/s11055-019-00733
9. Gmiro VE, Serdyuk SE. Stimulation of vagus by phenylephrine increases the efficiency and safety of antidepressants and anti-epileptics. *Eur J Gen Med*. 2019;2(1):7–9. DOI: 10.31487/j.ejgm.2019.01.01
10. Rodionova OM, Safonova AF, Kashirin AO, et al. The influence of new coumarin derivatives on survival rate of mice in model conditions of acute hypoxia. *Medical academic journal*. 2019;19(4):103–108. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ19258
11. Yakovleva EE, Myznikov LV, Shabanov PD. Comparison of the anticonvulsant activities of substituted hydroxycoumarins and 4-[(3-nitro-2-oxo-2H-chromen-4-yl)amino]butanoic acid. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(9):904–908. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-22-26
12. Lizunov AV, Okunevich IV, Lebedev AA, et al. Molecular mechanisms of the cytoprotector cramizol effect in the experimental dyslipidemia model. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2020;66(4):326–331. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20206604326
13. Lebedev AA, Bessolova YN, Efimov NS, et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):81–91. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.52180
14. Lebedev A, Khokhlov P, Tissen I, et al. Expression of gambling elements is connected with content of desacyl-ghrelin in the limbic structures and the brain receptors activity. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2019;29(6):S109–S110. DOI: 10.1038/s41598-019-38549
15. Tissen I, Lebedev A, Shabanov P, et al. OX1R antagonist SB408124 action and extrahypothalamic CRF in rats after psychotraumatic exposure. *Georgian Med News*. 2019;(290):127–131.
16. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(3):11–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
17. Khokhlov PP, Bairamov AA, Blazhenko AA, et al. Peptidnye signal'nye sistemy kostistykhn ryb kak novaya molekulyarnaya model' dlya eksperimental'noi neurofarmakologii. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2023;22(1):42–52. (In Russ.) DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.6
18. Reikhardt BA, Shabanov PD. Catalytic subunit of PKA as a prototype of the eukaryotic protein kinase family. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(4):409–424. DOI: 10.1134/S0006297920040021
19. Reikhardt BA, Shabanov PD. The effect of structural analogues of etimazole on protein kinase CK2, protein phosphorylation, and transcription of chromatin in rat cortical and hippocampal neurons. *Biochemistry (Moscow) Suppl Series B: Biomed Chem*. 2020;14(4):320–328. DOI: 10.1134/S1990750820040101
20. Karpova IV. Effects of oxytocin on the levels and metabolism of monoamines in the brain of white outbred mice during long-term social isolation. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(6):714–717. DOI: 10.1007/s10517-017-3887-7
21. Karpova IV, Bychkov ER, Shabanov PD, et al. The effect of acute hypoxia with hypercapnia on the monoamine content in symmetrical brain areas of albino mice. *Biochemistry (Moscow) Suppl Series B: Biomed Chem*. 2018;12(4):303–307. DOI: 10.1134/S1990750818040030
22. Karpova IV, Mikheev VV, Marysheva VV, et al. Long-term social isolation changes the sensitivity of monoaminergic brain systems to acute hypoxia with hypercapnia. *Biochemistry (Moscow) Suppl Series B: Biomed Chem*. 2019;13(2):140–145. DOI: 10.1134/S1990750819020057
23. Karpova IV, Mikheev VV, Marysheva VV, et al. The time-course of changes in the state of brain monoaminergic systems of mice under the acute hypoxia with hypercapnia // *Biochemistry (Moscow) Suppl Series B: Biomed Chem*. 2020;14(2):136–149. DOI: 10.1134/S1990750820020079
24. Airapetov MI, Sekste EA, Eresko SO, et al. Chronic alcoholism influences the mRNA level of the orexin receptor type 1 (OXR1) in emotogenic structures of the rat brain. *Biochemistry (Moscow) Suppl Series B: Biomed Chem*. 2019;13(1):93–96. DOI: 10.18097/PBMC20186405451
25. Airapetov MI, Eresko SO, Bychkov ER, et al. Expression of Toll-like receptors in emotogenic structures of rat brain is changed under longterm alcohol consumption and ethanol withdrawal. *Med. Immunol. (Russia)*. 2020;22(1):77–86. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-1836
26. Airapetov MI, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Alcoholization and ethanol withdrawal leads to activation of the neuroimmune response in the prefrontal rat brain. *Biochemistry (Moscow) Suppl Series B: Biomed Chem*. 2020;14(1):15–19. DOI: 10.1134/S1990750820010023

27. Airapetov MI, Eresko SO., Lebedev AA, et al. Involvement of TOLL-like receptors in the neuroimmunology of alcoholism. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(3):208–215. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20206603208
28. Piotrovskii LB. Ocherki o nanomeditsine. Saint Petersburg: Evropeiskii dom; 2013. (In Russ.)
29. Zhukov IS, Kozlova AA, Gainetdinov RR, et al. Minimal age-related alterations in behavioral and hematological parameters in trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) knockout mice. *Cell Mo. Neurobiol*. 2020;40(2):273–282. DOI: 10.1007/s10571-019-00721-4
30. Sapronov NS. Gonadoliberiny. Saint Petersburg: Art-ekspress; 2012. (In Russ.)
31. Vislobokov AI, Borisova VA, Prosheva VI, et al. Farmakologiya ionnykh kanalov. Saint Petersburg: Inform-navigator; 2012. (In Russ.)
32. Shabanov PD. Narkologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)
33. Glushchenko VV, Shabanov PD. Minimal'naya disfunktsiya mozga. Moscow: Binom; 2013. (In Russ.)
34. Vislobokov AI, Shabanov PD. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy deistviya lekarstv. Saint Petersburg: Inform-navigator; 2014. (In Russ.)
35. Droblenkov AV, Shabanov PD. Morfologiya ishemizirovannogo mozga. Saint Petersburg: Art-ekspress; 2018. (In Russ.)
36. Talibov AKh, Nozdrachev AD, Shabanov PD. Funktsional'naya kardiologiya v sporte. Saint Petersburg: Art-ekspress; 2020. (In Russ.)
37. Tikhonov VI, Shabanov PD. Ne-neironal'nyi atsetilkholin pecheni. Moscow: Rossiiskaya akademiya nauk; 2020. (In Russ.)
38. Shabanov PD, Vorob'eva VV. Klinicheskaya farmakologiya. Akademicheskii kurs. Saint Petersburg: Art-ekspress; 2020. (In Russ.)
39. Lekarstvennye sredstva, primenyaemye v gematologii: klassifikatsiya i opisanie preparatov. In: Ratsional'naya farmakoterapiya v gematologii. Ed. by O.A. Rukavitsyna. Moscow: Litterra; 2021. P. 549–782. (In Russ.)
40. Shabanov PD, Buznik GV, Bairamov AA. Farmakoterapiya as-tenicheskogo sindroma metabolicheskimi sredstvami: rekomendatsii dlya vrachei. Saint Petersburg: Art-ekspress; 2021. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; адрес: ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHOR' INFO

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor and head, SV Anichkov Dept of NeuroPharmacology; address: 12, Akademika Pavlova, St. Petersburg 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

Научная статья

Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина

М.А. Константинопольский, Л.Г. Колик, И.В. Чернякова, Н.М. Сазонова, Т.А. Гудашева

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова были созданы дипептидные димерные миметики 1-й, 2-й и 4-й петли BDNF — ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 соответственно. Было показано, что соединение ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина), миметик 2-й петли BDNF, активирует специфический рецептор TrkB и MAPK/Erk-киназный путь, не влияет на сигнальный путь PI3K/Akt и обладает нейропротекторной активностью, аналогично BDNF в опытах *in vitro* на модели окислительного стресса в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22.

Цель — изучить влияние дипептида ГТС-201 на поведение лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены морфина.

Методы. Зависимость от морфина у крыс вырабатывали введением морфина в возрастающих дозах от 10 до 20 мг/кг, 2 раза в день, с интервалом 8 ч, в течение 5 сут. ГТС-201 в дозах 1 или 5 мг/кг вводили однократно за 30 мин до морфина на 5-й день эксперимента или ежедневно (в одной из групп), в течение 5 дней утром за 30 мин до введения морфина. Тестирование животных на наличие специфических признаков синдрома отмены морфина проводили на 5-й день опыта в течение 5 мин в «открытом поле». Были сформированы 4 экспериментальные группы: группа 1 (группа активного контроля) — «морфин хр. + налоксон»; группа 2 — «морфин хр. + ГТС-201 (1) + налоксон»; группа 3 — «морфин хр. + ГТС-201 (5) + налоксон»; группа 4 — «морфин хр. + ГТС-201 (1 × 5) + налоксон» (обозначения: хр. — введение морфина в течение 5 дней; (1) и (5) — дозы веществ в мг/кг, (1 × 5) — хроническое введение пептида в течении 5 дней).

Результаты. При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведенческие, соматические и неврологические показатели поведения животных после отмены морфина были отмечены значимые изменения выраженности отдельных признаков синдрома отмены. Проявления диареи существенно уменьшались во всех группах животных, которым вводили пептид. У животных из группы 3 был отмечен максимальный эффект: диарея снижалась на 71,0 % ($p < 0,001$), судороги — на 83,3 % ($p < 0,05$), бегство — на 71,4 % ($p < 0,01$), вокализация — на 62,5 % ($p < 0,05$). В группе 2 ГТС-201, вводимый в дозе 1 мг/кг однократно, полностью устранял появление попыток бегства, в то время как в группе 4, при хроническом введении, пептид в той же дозе полностью блокировал судорожные реакции у крыс. Несмотря на значимые изменения отдельных показателей, суммарный индекс синдрома отмены морфина для групп, которым хронически вводили морфин, не изменялся статистически значимо в сравнении с группой 1 активного контроля. В контрольной группе его значение составило $7,3 \pm 0,36$ балла (100 %), тогда как в группах 2, 3, 4 — от 6,2 (84,9 %) до 6,5 (89,0 %) балла, $p > 0,05$.

Заключение. Предполагается, что обнаруженная антиаддиктивная активность дипептида ГТС-201 может быть опосредована активацией TrkB-рецепторов и MAPK/Erk-киназного сигнального пути, что не исключает участия опиоидных рецепторных механизмов в реализации отмеченных поведенческих феноменов.

Ключевые слова: олигопептиды; ГТС-201; BDNF; морфин; зависимость; синдром отмены.

Как цитировать

Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А. Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 185–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

Scientific Article

Antidrug effects of GTS201 dipeptide, an imitation of the second bird BDNF, in morphine-addicted rats

Mark A. Konstantinopolsky, Larisa G. Kolik, Irina V. Chernyakova, Nelly M. Sazonova, Tatiana A. Gudasheva

Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

BACKGROUND: The V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology developed hybrid digital sensors for the first, second, and fourth BDNF patches (GSB-214, GTSB-201, and GSB-106, respectively). When tested *in vitro*, on an oxidative stress model, in the culture of hippocampal neurons NT-22, the compound GTS201 (hexamethylenediamide bis-hexanoyl-seryl-lys), a simulator of the 2nd series of BDNF, activates the TrkB spy receptor and MAPK/Erk kinase pathway but does not affect the PI3K/Akt signature pathway and has neuroprotective activity similar to BDNF.

AIM: To study the effect of GTS-201 dipeptide on the behavior of laboratory white rats during the formation of their dependency state and morphine withdrawal syndrome.

MATERIALS AND METHODS: Morphine dependence in rats was developed due to administration of morphine in a doses escalation manner ranging from 10 to 20 mg/kg twice daily at 8-h intervals for 5 days. GTS-201 was given in 1- or 5-mg/kg doses for once in 30 minutes before morphine on the 5th day of the experiment or daily (in one of the groups) for 5 days in the morning 30 minutes before morphine administration. On the 5th day of the experiment, animals were tested for the presence of specific signs of morphine withdrawal syndrome in an “open field” for 5 minutes. Four experimental groups were formed: group 1 “morphine hr. + naloxone” (“active control” group); group 2 “morphine hr. + GTS-201 (1) + naloxone”; group 3 “morphine hr. + GTS-201 (5) + naloxone”; and group 4 “morphine hr. + GTS-201 (1 × 5) + naloxone.” Designations: hr. — morphine administration within 5 days; (1) and (5) — doses of substances in mg/kg, (1 × 5) — chronic administration of the peptide for 5 days.

RESULTS: When studying the effect of GTS-201 dipeptide on behavioral, somatic, and neurological markers of animal behavior after morphine withdrawal, significant changes in the severity of individual signs of withdrawal syndrome were noted. Manifestations of diarrhea were significantly decreased in all groups of animals injected with the peptide. In animals from group 3, “morphine hr. + GTS201 (5) + naloxone” showed the maximum effect: diarrhea was decreased by 71.0% ($p < 0.001$), convulsions were decreased by 83.3 % ($p < 0.05$), running was decreased by 71.4% ($p < 0.01$), and vocalization was decreased by 62.5% ($p < 0.05$). GTS-201, administered at a dose of 1 mg/kg once, eliminated the appearance of escape attempts in group 2, but the peptide at the same dose completely blocked convulsive reactions in rats in group 4. Despite significant changes in individual indicators, the total index (of morphine withdrawal syndrome for groups chronically injected with morphine) did not change statistically significantly compared with group 1 of “active control.” In the control group, its value in points was 7.3 ± 0.36 (100%), whereas in groups 2–4, it ranged from 6.2 (84.9%) to 6.5 (89.0%; $p > 0.05$).

CONCLUSIONS: It is assumed that the antiaddictive dipeptide activity of GTS-201 is mediated by activation of these receptors and markers/the Erk-kinase signaling pathway, which does not exclude the involvement of opioid receptor mechanisms in the implementation of the observed behavioral phenomena.

Keywords: addiction; BDNF; GTS201; morphine; oligopeptides; withdrawal syndrome.

To cite this article

Konstantinopolsky MA, Kolik LG, Chernyakova IV, Sazonova NM, Gudasheva TA. Antidrug effects of GTS201 dipeptide, an imitation of the second bird BDNF, in morphine-addicted rats. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):185–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567968>

Received: 10.07.2023

Accepted: 22.08.2023

Published: 25.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ранее в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова были созданы дипептидные димерные миметики 1, 2 и 4-й петли BDNF — ГСБ-214 (гептаметилендиамид бис-моносукцинил-метионил-серина), ГТС-201 (гексаметилендиамид бис-гексаноил-серил-лизина) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-моносукцинил-серил-лизина) соответственно. Было показано, что соединение ГТС-201, миметик 2-й петли BDNF, активирует специфический рецептор TrkB и MAPK/Erk-киназный путь, не влияет на сигнальный путь PI3K/Akt и обладает нейротрофической активностью, аналогично BDNF в опытах *in vitro*, на модели окислительного стресса, в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 [1, 2].

Впервые в данном исследовании изучалось влияние дипептида ГТС-201 на различные показатели поведения лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены (СО) морфина. Полученные данные сравнивались с соответствующими показателями для дипептида ГСБ-106, одного из перспективных и ранее изученных пептидных соединений, в аспекте возможной коррекции состояния зависимости от опиатов [3, 4].

Цель данного исследования — изучение влияния дипептида ГТС-201 на различные показатели поведения лабораторных белых крыс в процессе формирования у них состояния зависимости и синдрома отмены (СО) морфина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 80 беспородных крысах-самцах массой 240–260 г. Животные были получены из питомника «Столбовая» и содержались 1 нед. до начала эксперимента в условиях вивария, при естественном освещении и температуре воздуха 21–23 °С, в стандартных пластиковых клетках, по 8 особей в каждой, при потреблении гранулированного корма и воды *ad libitum*.

Эксперименты выполняли в соответствии с требованиями, содержащимися в Приказе Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Решениями Совета Европейского экономического союза № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики европейского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Все манипуляции с животными были одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», заключение этического комитета: (Протокол №7 от 16.05.2022 г.).

С целью снижения уровня стресса и адаптации к условиям эксперимента с животными проводили процедуру хэндлинга в течение 3–4 дней до начала исследований. Крыс помещали в экспериментальную комнату с естественной сменой освещенности за 1 сут до начала эксперимента, температура воздуха в помещении поддерживалась

в пределах $23 \pm 1,0$ °С. Взвешивание животных проводили через день в течение 12 дней, начиная с 1-го дня введения морфина и ГТС-201. Рассчитывали средние значения изменений массы тела крыс в группах по дням эксперимента.

Применяли следующие препараты: морфина гидрохлорид в дозах 10–20 мг/кг, хронически, агонист μ -опиоидных рецепторов (Чимкентский завод фармпрепаратов); налоксона гидрохлорид, антагонист μ -опиоидных рецепторов (DuPont DeNemours Int. S.A., Швейцария) в дозе 1 мг/кг, однократно, для провокации СО морфина; ГТС-201, гексаметилендиамид бис(N-гексаноил-L-серил-L-лизина), миметик 2-й петли BDNF (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»), в дозах 1 и 5 мг/кг. Вещества растворяли в дистиллированной воде и вводили *extempore*, внутривенно, в объеме 1 мл/1 кг массы тела животного.

Были сформированы 4 экспериментальные группы: группа 1 — «морфин хр. + налоксон» (группа активного контроля); группа 2 — «морфин хр. + ГТС-201 (1) + налоксон»; группа 3 — «морфин хр. + ГТС-201 (5) + налоксон»; группа 4 — «морфин хр. + ГТС-201 (1×5) + налоксон» (обозначения: хр. — введение морфина в течение 5 дней; (1) и (5) — дозы веществ в мг/кг, (1×5) — хроническое введение пептида в течение 5 дней).

Зависимость от морфина у крыс вырабатывали по ранее разработанной схеме, в соответствии с которой его вводили в возрастающих дозах, от 10 до 20 мг/кг, 2 раза в день, с интервалом 8 ч, в течение 5 сут [5]. ГТС-201 в дозах 1 или 5 мг/кг, однократно, за 30 мин до морфина на 5-й день эксперимента или ежедневно, в одной из групп, в течение 5 дней, утром, за 30 мин до введения морфина. Тестирование животных на наличие специфических признаков СО морфина проводили на 5-й день опыта в течение 5 мин в «открытом поле» (освещенная круглая арена) через 15 мин после введения антагониста опиатных рецепторов налоксона. Контрольные животные ежедневно, в течение 5 дней, получали инъекции дистиллированной воды по той же схеме, что и животные из экспериментальных групп, на 5-й день опыта перед тестированием — налоксон в дозе 1 мг/кг. У животных всех групп регистрировали поведенческие реакции: двигательную активность (ДА), стойки, груминг, дефекации и специфические признаки СО морфина (до 18 показателей). Дискретные признаки абстиненции (диарею — в баллах, отряхивания и скрежет зубами — по числу актов) оценивали количественно и альтернативно, остальные — в альтернативной форме, по принципу «да/нет». Суммарный индекс (СИ) выраженности СО для каждого животного и средние значения для опытных и контрольной групп рассчитывали на основании альтернативных признаков при максимально возможной величине СИ, равной 18 баллам. Среднее значение выраженности СО в группе 1 принимали за 100 %.

Для оценки влияния дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте приподнятый

крестообразный лабиринт (ПКЛ) его использовали в стандартной конфигурации: длина рукавов 50 см, ширина — 14 см, центральная площадка — 14 × 14 см, высота бортиков закрытых рукавов — 15 см. Через 24 ч после отмены инъекций морфина в течение 5 мин регистрировали стандартные показатели поведения: число заходов в открытые рукава, время нахождения в открытых рукавах секунды и число заходов в закрытые рукава.

Оценку тактильных порогов у крыс проводили в тесте фон Фрея, использовали стандартный набор филаментов фирмы Ugo Basile (Италия), способных оказывать градуированное давление на подошвенную поверхность задних лап крыс, каждое измерение с отдельным филаментом выполняли не менее 3 раз, оценивали реакцию животных на давление, силу которого выражали в граммах. Для каждой группы животных проводили исходные измерения тактильных порогов, до применения веществ, и финальные измерения, через 24 ч после отмены морфина и последнего введения дипептида ГТС-201. Статистический анализ: тест ANOVA, *U*-тест Манна — Уитни и тест Дункана для сравнения различий между группами. Данные представляли как средние значения ± ошибка среднего ($m \pm SEM$), а также в % относительно исходного уровня значений в каждом тесте. Данные

оценивали как статистически значимые при величинах $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения массы тела животных по группам регистрировали в течение 12 дней. Статистически значимые изменения этого показателя отмечались с 5-го дня, от начала введения морфина, в группах 1 и 2 к этому дню среднее значение снижения массы тела составило 11 % ($p < 0,05$) от исходного уровня. После отмены морфина, на 7-й день эксперимента, отмечали максимальное падение массы тела в группах 1, 2, 3 соответственно на 17,8; 16,9 и 14,6 % ($p < 0,01$). При хроническом введении ГТС-201 блокировал падение массы тела у морфинзависимых животных в группе 4 (табл. 1).

Тактильные пороги у крыс были заметно снижены во всех группах после отмены морфина. Однако после введения дипептида ГТС-201 отмечалось частичное восстановление тактильных порогов, наиболее выраженное для группы 2, до уровня 25,6 % ($p < 0,05$), и для группы 3, до уровня 20,1 % ($p < 0,01$), в меньшей степени

Таблица 1. Изменение массы тела крыс под влиянием морфина и соединения ГТС-201 ($m \pm S.E.M.$)

Table 1. Weight changes of rat body after administration of morphine and GTS-201 compound ($m \pm S.E.M.$)

Дни эксперимента	Масса тела крыс (г) в экспериментальных группах							
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	грамм	%	грамм	%	грамм	%	грамм	%
1	273,5±4,9	100	282,5±2,5	100	272,0±4,6	100	283,0±3,3	100
3	260,5±6,2	95,2±1,4	271,5±3,6	96,1±1,4	261,5±3,9	96,2±1,4	272,5±5,6	96,2±1,2
5	243,5±5,2	89,0*±0,6	251,5±2,1	89,0*±0,5	254,5±4,6	93,5±0,9	261,0±6,7	92,1±1,7
7	224,8±4,3	82,2**±1,1	234,7±2,3	83,1**±0,9	232,3±3,8	85,4**±1,2	264,6±4,6	93,5#±1,5
12	266,4±4,8	97,4±1,3	273,2±1,8	96,7±0,8	263,8±4,2	97,0±0,9	277,9±3,9	98,2±1,3

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ при сравнении величин массы тела в 5-й и 7-й дни с значениями в 1-й день эксперимента. # $P < 0,05$ при сравнении гр. 1 и гр. 4 в 7-й день эксперимента. Описание групп см. в разделе «Методы исследования».

Таблица 2. Изменения тактильных порогов у морфин-зависимых крыс в тесте von Frey ($m \pm S.E.M.$)

Table 2. Tactil thresholds changes in morphine-depended rats in von Frey's test ($m \pm S.E.M.$)

Экспериментальные группы	Исходные значения		После отмены	
	Грамм	%	Грамм	%
Группа 1	0,72 ± 0,06	100	0,05 ± 0,005 $P = 0,004^{##}$	7,67 ± 0,93
Группа 2	0,82 ± 0,09	100	0,18 ± 0,04 $P = 0,02^{\#}$	25,56 ± 7,04 $P = 0,02^*$
Группа 3	0,88 ± 0,06	100	0,17 ± 0,03 $P = 0,02^{\#}$	20,10 ± 2,70 $P = 0,004^{**}$
Группа 4	1,02 ± 0,14	100	0,13 ± 0,03 $P = 0,01^{##}$	12,47 ± 1,98 $P = 0,04^*$

Примечания. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ между исходными величинами тактильных порогов и их значениями после отмены морфина; # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$ между величинами тактильных порогов для группы 1 в сравнении с группами морфин-зависимых животных, получавших дипептид ГТС-201. Тест ANOVA, Mann–Whitney *U*-test и Duncan test для сравнения различий между группами.

для группы 4, до уровня 12,5 % ($p < 0,05$) исходных значений. Указанные величины статистически значимо отличались от средних значений порогов в группе 1 (контрольной) (табл. 2).

При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте ПКЛ не было отмечено значимых различий между группой 1 активного контроля и группой 2 по числу заходов в открытые рукава и временем пребывания в них. Наблюдалась умеренно выраженная тенденция к снижению указанных показателей при сравнении групп 1 и 3 ($p = 0,1$) (табл. 3).

При изучении влияния дипептида ГТС-201 на поведенческие, соматические и неврологические показатели поведения животных после отмены морфина были отмечены значимые изменения выраженности отдельных признаков СО. Проявления диареи существенно уменьшались во всех группах животных, которым вводили пептид. У животных из группы 3 был отмечен максимальный эффект: диарея снижалась на 71,0 % ($p < 0,001$), судороги — на 83,3 % ($p < 0,05$), бегство — на 71,4 % ($p < 0,01$),

вокализация — на 62,5 % ($p < 0,05$). В группе 2, ГТС-201, вводимый в дозе 1 мг/кг однократно, полностью устранял появление попыток бегства, в то время как в группе 4, при хроническом введении, пептид в той же дозе полностью блокировал судорожные реакции у крыс. Несмотря на значимые изменения отдельных показателей, СИ СО морфина для групп, которым хронически вводили морфин, не изменялся статистически значимо в сравнении с группой активного контроля. В контрольной группе его значение в баллах составило $7,3 \pm 0,36$ (100 %), тогда как в группах 2, 3, 4 — от 6,2 (84,9 %) до 6,5 (89,0 %), $p > 0,05$. (табл. 4)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГТС-201, гексаметилендиамид бис(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина), миметик 2-й петли BDNF, был изучен на лабораторных крысах в отношении способности воздействовать на различные соматические, поведенческие и неврологические признаки состояния зависимости

Таблица 3. Влияние дипептида ГТС-201 на поведение зависимых от морфина крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта ($m \pm S.E.M.$)

Table 3. Effect of dipeptide GTS-201 on behavior of morphine-dependent rats in elevated plus maze test ($m \pm S.E.M.$)

Группы животных	Заходы в открытые рукава	Время нахождения в открытых рукавах (с)	Заходы в закрытые рукава
Группа 1	$2,4 \pm 0,74$	$25,2 \pm 7,20$	$4,3 \pm 0,96$
Группа 2	$2,0 \pm 0,39$ $P = 0,58^*$	$27,6 \pm 5,90$ $P = 0,77^*$	$3,7 \pm 0,75$ $P = 0,58$
Группа 3	$1,1 \pm 0,27$ $P = 0,10^* ; 0,22^{\#}$	$11,6 \pm 3,37$ $P = 0,10^* ; 0,14^{\#}$	$3,5 \pm 0,54$ $P = 0,50^* ; 0,85^{\#}$

Примечание. Статистические различия между и внутри каждой группы не были значимы.

Таблица 4. Влияние дипептида ГТС-201 на поведенческие показатели синдрома отмены морфина у крыс ($m \pm S.E.M.$)

Table 4. Effect of dipeptide GTS-201 on behavior indexes of withdrawal syndrome of morphine in rats ($m \pm S.E.M.$)

Поведенческие признаки	Экспериментальные группы			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Индекс СО морфина	$7,3 \pm 0,36$	$6,5 \pm 0,36$ $P = 0,45$ н.д.	$6,2 \pm 0,48$ $P = 0,48$ н.д.	$6,4 \pm 0,47$ $P = 0,19$ н.д.
Диарея	$3,1 \pm 0,27$	$2,1 \pm 0,36^*$	$0,9 \pm 0,48^{***}$	$1,6 \pm 0,47^{**}$
Поза	$0,5 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,13$
Птоз	$0,7 \pm 0,12$	$0,6 \pm 0,14$	$0,8 \pm 0,13$	$0,3 \pm 0,12$
Пилоэрекция	$0,8 \pm 0,13$	$0,7 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,13$
Ринорея	$0,4 \pm 0,10$	$0,0 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,14$
Диспноэ	$0,8 \pm 0,13$	$0,9 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,16$
Корчи	$0,4 \pm 0,12$	$0,3 \pm 0,12$	$0,2 \pm 0,12$	$0,1 \pm 0,11$
Судорги	$0,6 \pm 0,16$	$0,3 \pm 0,11$	$0,1 \pm 0,11^*$	$0,0 \pm 0,0^{**}$
Попытки бегства	$0,7 \pm 0,16$	$0,0 \pm 0,0^{**}$	$0,2 \pm 0,12^{**}$	$0,7 \pm 0,14$
Вокализация	$0,8 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,14$	$0,3 \pm 0,14^*$	$0,6 \pm 0,12$

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ между величинами поведенческих показателей для группы 1 в сравнении с этими показателями для групп морфин-зависимых животных, получавших дипептид ГТС-201. Тест ANOVA, Mann-Whitney U-test и Duncan test для сравнения различий между группами. СО — синдром отмены; н.д. — не достоверны.

от морфина. В тесте ПКЛ ГТС-201, вводимый в дозе 5 мг/кг, показал умеренную тенденцию ($p = 0,1$) снижать число заходов и время пребывания в открытых рукавах лабиринта. Показана способность ГТС-201 устранять или снижать выраженность отдельных проявлений СО морфина у крыс, таких как диарея, вокализация, попытки бегства и судороги. Пептид, используемый однократно, в дозах 1 или 5 мг/кг, частично восстанавливал уровень тактильного порога у крыс, сниженный после отмены морфина. ГТС-201, вводимый животным хронически в дозе 1,0 мг/кг, устранял падение массы тела, вызванное отменой морфина. Несмотря на отмеченные изменения в отдельных показателях, СИ СО морфина для разных экспериментальных групп не различались статистически значимо в сравнении с группой активного контроля. Сравнение результатов, полученных при изучении дипептида ГТС-201, с соответствующими ранее представленными данными для миметика 4-й петли BDNF, ГСБ-106, показали заметное преимущество последнего как средства снижающего выраженность поведенческих проявлений СО морфина у крыс. Предполагается, что обнаруженная антиаддиктивная активность дипептида ГТС-201 может быть опосредована активацией TrkB-рецепторов и MAPK/Erk-киназного сигнального пути, что не исключает участия опиоидных рецепторных механизмов в реализации отмеченных поведенческих феноменов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М., и др. Сравнение нейропротекторных свойств дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора на модели окислительного стресса *in vitro* // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. Т. 3. С. 37–41. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10022
2. Логвинов И.О., Тарасюк А.В., Круглов С.В., и др. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГТС-201 обладает нейропротекторной активностью и селективно активирует MAPK/ERK сигнальный путь // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. С. 145–146. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-145-146

REFERENCES

1. Logvinov IO, Tarasiuk AV, Sazonova NM, et al. Comparison of neuroprotective properties of the dipeptide mimetics of the 1st, 2nd and 4th loops of the brain-derived neurotrophic factor on the model oxidative stress *in vitro*. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(3):37–41. (In Russ.) DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10022
2. Logvinov IO, Tarasyuk AV, Kruglov SV, et al. Dipeptidnyi mimetik mozgovogo neirotroficheskogo faktora GTS-201 obladaet neiroprotektornoj aktivnost'yu i selektivno aktiviruet MAPK/ERK signal'nyi put'. *Ekperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;81:145–146. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-145-146
3. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. The BDNF mimetic, GSB-106, produces long-term analgesia and significant

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: М.А. Константинопольский, Л.Г. Колик, И.В. Чернякова, Н.М. Сазонова — написание статьи, анализ данных; Т.А. Гудашева — 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: M.A. Konstantinopolsky, L.G. Kolik, I.V. Chernyakova, N.M. Sazonova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; T.A. Gudasheva — 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.

3. Konstantinopolsky M.A., Gudasheva T.A., Kolik L.G. The BDNF mimetic, GSB-106, produces long-term analgesia and significant reduction of opiate withdrawal signs: comparison with dipeptide anxiolytic GB-115 effects in rats // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2016. Vol. 26. Suppl. 2. P. S680–S681.
4. Konstantinopolsky M.A., Gudasheva T.A., Kolik L.G. New types of activity of the BDNF dipeptide mimetic: a psychostimulant, anti-opioid and anti-craving effects in opiate dependent rodents // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2019. Vol. 29. Suppl. 6. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.782
5. Константинопольский М.А., Чернякова И.В. Афобазол снижает выраженность синдрома отмены морфина в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011. Т. 74. № 10. С. 12–16. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-12-16

reduction of opiate withdrawal signs: comparison with dipeptide anxiolytic GB-115 effects in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(Suppl 2):S680–S681.

4. Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Kolik LG. New types of activity of the BDNF dipeptide mimetic: A psychostimulant, anti-opioid and anti-craving effects in opiate dependent rodents. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(Suppl 6). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.782
5. Konstantinopol'skii MA, Chernyakova IV. Afobazol snizhaet vyrazhennost' sindroma otmeny morfina v eksperimente. *Ekperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(10):12–16. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-12-16

ОБ АВТОРАХ

***Марк Александрович Константинопольский**, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.; адрес: ул. Балтийская, д. 8, 125315, Москва, Россия; ORCID: 0009-0002-8375-0167; eLibrary SPIN: 8181-0080; e-mail: makonstant.24@mail.ru

Лариса Геннадиевна Колик, д-р биол. наук, профессор РАН, заведующая лабораторией; ORCID: 0000-0002-9847-8058; eLibrary SPIN: 9126-6922; e-mail: glkolik@mail.ru

Ирина Владимировна Чернякова, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.; ORCID: 0000-0003-3182-7847; eLibrary SPIN: 6863-6042; e-mail: 1986567@mail.ru

Нелли Михайловна Сазонова, канд. хим. наук, ст. научн. сотр.; ORCID: 0000-0002-7608-7419; eLibrary SPIN: 8835-7887; e-mail: saz-nellya@mail.ru

Татьяна Александровна Гудашева, чл.-корр. РАН, д-р биол. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5185-4474; eLibrary SPIN: 4970-0006; e-mail: tata-sosnovka@mail.ru

AUTHORS' INFO

Mark A. Konstantinopolsky, Cand. Sci. (Biol.), address: 8, Baltiiskaya street, 126315, Moscow, Russia; ORCID: 0009-0002-8375-0167; eLibrary SPIN: 8181-0080; e-mail: makonstant.24@mail.ru

Larisa G. Kolik, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor; Head of the Laboratory; ORCID: 0000-0002-9847-8058; eLibrary SPIN: 9126-6922; e-mail: glkolik@mail.ru

Irina V. Chernyakova, MD, Cand. Sci. (Biol.); leading researcher; ORCID: 0000-0003-3182-7847; eLibrary SPIN: 6863-6042; e-mail: 1986567@mail.ru

Nelli M. Sazonova, MD, Cand. Sci. (Chemic.); senior researcher; ORCID: 0000-0002-7608-7419; eLibrary SPIN: 8835-7887; e-mail: saz-nellya@mail.ru

Tatyana A. Gudasheva, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID: 0000-0002-5185-4474; eLibrary SPIN: 4970-0006; e-mail: tata-sosnovka@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567969>

Научная статья

Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью

В.В. Востриков

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

Аннотация

Актуальность. Вопросы терапии зависимости от психоактивных веществ сохраняют свою актуальность и в настоящее время, ставя профилактику, лечение и реабилитацию этих пациентов на первое место.

Цель — оценить эффективность курсового применения Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. У 30 пациентов с алкогольной зависимостью после купирования синдрома отмены алкоголя проводили открытое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности антиоксиданта Цитофлавина (10 мл/сутки, 5 дней) для коррекции эмоционально-мотивационных нарушений. Верификацию алкогольной зависимости проводили на основании анамнестических сведений, клинической картины заболевания и психологических тестов — методики Холмса и Раге (степень стрессоустойчивости и социальной адаптации) и теста мотивации потребления алкоголя. Исследуемые психологические показатели и жалобы регистрировали до введения и после окончания курса Цитофлавина. Оценка психологического состояния больных проводили на основании пакета стандартных психологических тестов: Вассермана (уровень невротизации), Спилбергера (уровень тревожности), Гамильтона (HDRS, уровень депрессии), САН (самооценка самочувствия, активности, настроения), определение степени влечения к алкоголю — по опроснику потребности в приеме алкоголя. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента для попарно сопряженных вариантов, статистический анализ осуществляли с помощью стандартного пакета программ Statistica.

Результаты. В целом, курсовое применение Цитофлавина улучшало клинические и психологические показатели у пациентов с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде.

Заключение. Сделан вывод о высокой перспективности применения препарата как компонент комплексной терапевтической программы алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость; постабстинентное состояние; эмоционально-мотивационный статус; Цитофлавин®.

Как цитировать

Востриков В.В. Применение Цитофлавина в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567969>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567969>

Research Article

The use of Cytoflavin in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence

Viktor V. Vostrikov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

BACKGROUND: The issues of therapy of dependence on psychoactive substances remain relevant at present, focusing on the prevention, treatment, and rehabilitation of these patients in the first place.

AIM: To evaluate the effectiveness of a course of Cytoflavin in patients with alcohol dependency during the post-abstinence period.

MATERIALS AND METHODS: An open, double-blind, placebo-controlled clinical study of the antioxidant Cytoflavin (10 mL/day, 5 days) effectiveness to correct emotional and motivational disorders after the treatment of alcohol withdrawal syndrome was performed in 30 patients with alcohol dependency. Anamnestic information, the clinical picture of the disease, and psychological tests — the Holmes and Rago method (the degree of stress tolerance and social adaptation) and alcohol consumption motivation test (ACMT) — were used to verify alcohol dependency. Before and after Cytoflavin treatment, the psychological indicators and complaints were recorded. According to the alcohol intake questionnaire, the psychological state of the patients was assessed based on a package of standard psychological tests, including the Wasserman test (level of neuroticism), Spielberger test (level of anxiety), Hamilton test (level of depression), SAN test (self-assessment of well-being, activity, and mood), and degree of craving for alcohol. For pairwise conjugated variants, the significance of differences was determined using the Student's *t*-test; statistical analysis was performed using the standard Statistica for Windows software package.

RESULTS: In general, the course use of Cytoflavin treatment improved clinical and psychological parameters in patients with alcohol dependency in the post-abstinence period.

CONCLUSION: It is concluded that the use of the drug as a component of a comprehensive therapeutic program for alcohol dependency is highly promising.

Keywords: alcohol dependence; Cytoflavin®; emotional and motivational status; post-abstinence state.

To cite this article

Vostrikov VV. The use of Cytoflavin in the post-withdrawal period in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):193–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567969>

Received: 10.07.2023

Accepted: 02.08.2023

Published: 25.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вопросы терапии зависимости от психоактивных веществ сохраняют свою актуальность и в настоящее время, ставя профилактику, лечение и реабилитацию этих пациентов на первое место и определяя актуальность проблемы [1]. Выбор фармакологических препаратов, используемых сегодня для купирования проявлений болезни на различных этапах, достаточно широк, в связи с чем необходимость оптимизации лечебных подходов и применение дифференцированных комплексных программ, направленных на четкое приложение психофармакологической модели к различным группам больных, становится наиболее важным элементом терапии.

Следует учитывать, что купирование синдрома отмены любого психотропного вещества не является показателем нормализации баланса центральной нервной системы. В этот период у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ выявляются характеризующие постабстинентное состояние высокий уровень астенизации, аффективные расстройства, выражающиеся в высокой степени невротизации, тревоги и депрессии [2, 3].

Для купирования абстинентного синдрома предложено более 150 медикаментов, и их число неуклонно растет. Несмотря на активный поиск новых медикаментозных средств, используемых для лечения пациентов с алкогольной зависимостью, проблемы, связанные с купированием постабстинентной аффективной патологии и подавлением патологического влечения к алкоголю, остаются наиболее актуальными в наркологии. В этом плане несомненный интерес представляет группа фармакологических препаратов, обладающих выраженным антиоксидантным свойством, в частности новый отечественный препарат Цитофлавин® (производитель — ООО Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»).

Цитофлавин — комплексный цитопротектор [4], состоящий из естественных метаболитов организма и витаминов (янтарная кислота — 10 %, инозин — 2 %, никотинамид — 1 %, рибофлавина мононуклеотид натрия — 0,2 %). Обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии.

Препарат активирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через шунт Робертса [5]. Сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов. Улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает сознание, рефлексорные нарушения, расстройства

чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга. Уменьшает длительность коматозного состояния при отравлении нейротропными ядами [6], обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания.

Цель исследования — изучение адекватности применения цитофлавина в качестве метаболического нейротропного средства в стандартной медикаментозной терапии постабстинентного периода у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Применение Цитофлавина проводилось в группе из 30 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 42 лет ($38,7 \pm 3,5$) с синдромом зависимости от алкоголя 2 стадии и перенесших абстинентное состояние средней степени тяжести. Препарат назначался больным в постабстинентном периоде в дозировке 10 мл препарата в 250 мл 0,9 % раствора хлорида натрия внутривенно капельно в течение 40–60 мин 1 раз в сутки курсом в 5 дней.

Верификация алкогольной зависимости проводилась на основании анамнестических сведений, клинической картины заболевания и психологических тестов: методика Холмса и Раге (степень стрессоустойчивости и социальной адаптации) [7], тест мотивации потребления алкоголя (МПА) [8]. Исследуемые психологические показатели и жалобы регистрировались до введения и после окончания курса Цитофлавина. Оценка психологического состояния больных проводилась на основании пакета стандартных психологических тестов: Вассермана (уровень невротизации), Спилберга (уровень тревожности), Гамильтона (уровень депрессии), САН (самооценка самочувствия, активности, настроения), степень влечения к алкоголю — по опроснику МПА (мотивации потребления алкоголя) [9]. Достоверность различий оценивалась по *t*-критерию Стьюдента для попарно сопряженных вариантов [10], статистический анализ осуществляли с помощью стандартного пакета программ Statistica [11].

При выборке пациенты были разделены на 2 группы:

1) группа пациентов, получающая Цитофлавин (далее группа получающих Цитофлавин, $n = 15$);

2) группа пациентов, получающая плацебо-терапию (далее группа плацебо, $n = 15$).

По результатам скринингового теста «Госпитальная шкала» в группы были включены пациенты, имевшие клинически выраженные аффективные нарушения в виде тревоги и/или депрессии. Обследование показало, что пациенты с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном состоянии имели субклиническую форму тревоги ($9,0 \pm 1,0$ балла) и депрессии ($5,5 \pm 0,7$ балла). При этом тестовые данные по выделенным группам значимо не различались, имея несколько более высокие значения в группе плацебо ($9,8 \pm 0,4$ балла — уровень тревоги и $7,6 \pm 0,5$ балла — уровень депрессии).

Психологическое обследование на мотивацию потребления алкоголя (тест МПА) составлял в общей группе $78,0 \pm 4,9$ балла (табл. 1), что соответствует сформированной алкогольной зависимости, при этом наиболее высокий уровень мотивационного напряжения отмечается в группе плацебо ($91,6 \pm 6,2$ балла). В большей степени для контингента пациентов, участвующих в исследовании, характерны личностные, персонально значимые мотивы злоупотребления алкоголем ($31,7 \pm 1,9$ балла). По-видимому, это накладывает определенный отпечаток на тип проявления синдрома отмены алкоголя, для которого характерны эмоционально-аффективные изменения (тревожность, снижение настроения, внутренние переживания, напряженность и т. п.). Данный показатель значимо не различался по выделенным группам.

Патологические мотивы злоупотребления алкоголем ($22,8 \pm 2,0$ балла) в данном случае представлены достаточно выраженными похмельем (7-я шкала, $9,7 \pm 1,0$ балла) и аддикцией (8-я шкала, $6,9 \pm 1,0$ балла). При этом по шкале самоповреждения или аутоагрессии (9-я шкала) показатель составил $5,6 \pm 0,9$ балла, что говорит о протестной реакции в отношении окружающей обстановки и/или ситуации и косвенно характеризует уровень социальной дезадаптации. По остальным данным теста МПА показатели по выделенным группам значимо не различались.

Анализ психологического тестового обследования (тест Холмса и Раге) на степень стрессоустойчивости и социальной адаптации показал, что пациенты с зависимостью от алкоголя в 70 % случаев имели низкий уровень данного показателя, что говорит о высокой, до 90 %, вероятности возникновения какого-либо заболевания. И только в 30 % случаев ($n = 9$) пациенты в той или иной степени были стрессоустойчивы и социально адаптированы. Отмечено, что в группе получающих цитофлавин отсутствовали пациенты с высокой степенью показателя, а в группе плацебо присутствовала наибольшая доля социально адаптированных и стрессоустойчивых пациентов (26,7 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных (табл. 2) показал, что пациенты обеих групп значимо не различались по возрасту, толерантности и частоте употребления суррогатов. В группе получающих Цитофлавин пациенты не имели в анамнезе перенесенных психотических и судорожных состояний, в половине случаев имели отягощенную наследственность по алкоголизму, несколько более длительный период формирования заболевания и светлые промежутки, более короткие запойные состояния.

Данные психологического обследования пациентов, находящихся в постдетоксикационном периоде показали следующую динамику изменения регистрируемых показателей в период курсового применения Цитофлавина.

По данным уровня невротизации по опроснику Л.И. Вассермана, составляющего в общей группе средний уровень в $21,1 \pm 1,6$ балла ($19,9 \pm 3,4$ балла у получающих Цитофлавин, $21,9 \pm 2,2$ балла у получающих плацебо) зафиксировано снижение уровня показателя к концу исследования в группе получающих цитофлавин, на 25,6 % (до $14,8 \pm 3,5$ балла), а в группе плацебо — на 21,9 % (до $17,1 \pm 2,0$ балла), оставаясь в обеих группах на среднем уровне.

Уровень ситуативной тревожности по шкале Спилбергера в начале исследования находился на среднем уровне и составлял в общей массе пациентов $43,5 \pm 2,0$ балла ($48,7 \pm 6,7$ балла в группе получающих цитофлавин — высокий уровень, $41,5 \pm 2,0$ балла в группе плацебо — средний уровень). К концу исследования изменения показателя имели разнонаправленную динамику: в группе получающих цитофлавин показатель снижался на 13,8 % (на $42,0 \pm 9,7$ балла) до среднего уровня, в группе плацебо показатель возрастал на 13,3 % (на $47,0 \pm 2,8$ балла) до высокого уровня. В то же время личностная тревожность в начале исследования в общей группе находилась на высоком уровне, составляя $52,5 \pm 1,5$ балла, что прослеживается

Таблица 1. Тест мотивации потребления алкоголя

Table 1. Alcohol consumption motivation test

Мотивы	Группа, баллы		
	общая, $n = 15$	Цитофлавин, $n = 15$	плацебо, $n = 15$
Мотивационное напряжение	$78,0 \pm 4,9$	$72,0 \pm 10,1$	$91,6 \pm 6,2$
Социально-психологические	$25,5 \pm 1,4$	$22,9 \pm 2,7$	$27,1 \pm 2,0$
Личностные	$31,1 \pm 2,1$	$30,1 \pm 4,8$	$31,7 \pm 1,9$
Патологические	$21,4 \pm 2,0$	$19,0 \pm 4,2$	$22,8 \pm 2,0$
Шкала похмелья	$8,5 \pm 0,8$	$7,0 \pm 1,2$	$9,7 \pm 1,0$
Шкала аддикции	$6,9 \pm 0,7$	$6,7 \pm 1,3$	$6,9 \pm 1,0$
Шкала протеста	$5,5 \pm 0,8$	$5,3 \pm 1,7$	$5,6 \pm 0,9$

Примечание. Мотивационное напряжение: 35–50 баллов — интервал диагностического критерия алкогольной зависимости; 50 и более баллов — алкогольная зависимость.

Таблица 2. Анамнестические данные пациентов

Table 2. Anamnestic data of patients

Показатель	Группа		
	общая	цитопластин	плацебо
Число пациентов	30	15	15
Возраст, лет	40,0 ± 1,9	38,7 ± 3,5	40,9 ± 2,9
Отягощенная наследственность по алкоголизму, %	40	50	33,3
Черепно-мозговая травма в анамнезе, %	60,0	60,0	69,2
Гепатит в анамнезе, %	20,0	30,0	13,3
Психозы в анамнезе, %	12,50	—	26,7
Припадки в анамнезе, %	32,0	—	53,3
Длительность заболевания, год	9,9 ± 1,7	11,2 ± 3,5	9,0 ± 0,2
Длительность запоев, дни	28,1 ± 7,6	18,3 ± 4,1***	34,7 ± 11,3
Длительность перерывов, дни	23,1 ± 4,6	26,6 ± 9,5	20,7 ± 6,7
Толерантность, л	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Употребление суррогатов, %	92	90	93,3

Примечание. +* — межгрупповая достоверность (*** $p < 0,001$).

Note. *, intergroup reliability (***, $p < 0.001$).

Таблица 3. Тест САН (самочувствие, активность, настроение, баллы)

Table 3. SAN test (well-being, activity, mood, scores)

Группа	День исследования			
	день 0	n	день 5	n
Шкала самочувствия				
Общая	52,3 ± 1,9	30	—	
Цитопластин	51,7 ± 3,7	15	56,1 ± 3,2 +8,5 %	14
Плацебо	52,7 ± 2,8	15	54,7 ± 1,9 +3,8 %	14
Шкала активности				
Общая	44,5 ± 2,2	30	—	
Цитопластин	47,7 ± 3,5	15	55,7 ± 3,6 +16,8 %	14
Плацебо	42,4 ± 3,3	15	51,1 ± 3,6 +20,5 %	14
Шкала настроения				
Общая	51,6 ± 3,0	30	—	
Цитопластин	47,8 ± 5,1	15	55,0 ± 5,6 +15,1 %	14
Плацебо	54,1 ± 3,6	15	53,9 ± 3,2 -0,4 %	14

Примечание. 10–39 баллов — самочувствие и настроение неудовлетворительные, активность резко снижена; 40–49 баллов — самочувствие удовлетворительное, настроение и активность на среднем уровне; 50–70 баллов — самочувствие и настроение хорошие, активность высокая.
Note. 10–39 points, well-being and mood are unsatisfactory, and activity is sharply reduced; 40–49 points, well-being is satisfactory, and mood and activity are at an average level; and 50–70 points, well-being and mood are good, and activity is high.

во всех выделенных группах (56,7 ± 3,7 балла в группе получающих Цитопластин, 50,9 ± 2,2 балла в группе плацебо). К концу курсового введения Цитопластина и плацебо в обеих группах отмечается динамика снижения показателя: в группе получающих Цитопластин — на 9 % (до

51,6 ± 2,6 балла, высокий уровень), в группе плацебо — на 6,9 % (до 47,4 ± 1,8 балла, $p < 0,05$, средний уровень).

Уровень депрессивного состояния по объективной шкале Гамильтона в начале исследования в общей группе находился в пределах малого депрессивного эпизода,

составляя $13,0 \pm 0,9$ балла ($8,8 \pm 1,0$ балла в группе получающих Цитофлавин, $15,9 \pm 1,0$ балла в группе плацебо). К концу исследования депрессивный эпизод достоверно снижался практически одинаково: в группе получающих Цитофлавин — на 40,9 % (до $5,2 \pm 0,7$ балла, $p < 0,01$), где полностью нивелировался, а в группе плацебо — на 41,5 % (до $9,3 \pm 0,7$ балла, $p < 0,001$), оставаясь в пределах малого депрессивного эпизода.

При анализе результатов психологического обследования по тесту САН (табл. 3) в общей группе пациентов отмечено хорошие самочувствие ($52,3 \pm 1,9$ балла) и настроение ($51,6 \pm 3,0$ балла) и средний уровень активности ($44,5 \pm 2,2$ балла), что прослеживается в обеих группах, за исключением показателя настроения в группе получающих Цитофлавин, имеющего средний уровень ($47,8 \pm 5,1$). К концу исследования динамика изменения исследуемых показателей была разнонаправленной:

- самочувствие в группе получающих цитофлавин, изначально находившееся на уровне хорошего, претерпевало динамику повышения на 8,5 %. В группе плацебо данный показатель изначально также находился на хорошем уровне, но повышался на 3,8 %;
- активность в группе получающих цитофлавин в начале исследования находилась на среднем уровне и возрастала к концу исследования на 16,8 % до высокого уровня. В группе плацебо показатель претерпевал схожую динамику, находясь в начале исследования на среднем уровне, но повышался на 20,5 %;
- настроение в группе получающих Цитофлавин, в начале курсового введения препарата находившееся на удовлетворительном уровне, к концу исследования повышалось на 15,1 % до хорошего. В то же время в группе плацебо настроение к концу исследования имело тенденцию к снижению на 0,4 %.

В начале исследования степень потребности в приеме спиртных напитков (рис. 1) пациентов

с зависимостью от алкоголя в постабстинентном состоянии находилась на среднем уровне, составляя $17,3 \pm 2,8$ балла ($15,4 \pm 2,4$ балла в группе получающих Цитофлавин, $19,3 \pm 2,8$ балла в группе плацебо). В течение периода наблюдения данный показатель имел одинаковую динамику снижения: в группе получающих Цитофлавин — на 3,3 % (до $14,9 \pm 3,9$ балла), в группе плацебо — на 25,4 % (до $14,4 \pm 1,3$ балла), оставаясь при этом в границах среднего уровня.

Анализ предъявляемых жалоб пациентов, участвующих в исследовании Цитофлавина, проводился на основании Гиссенской шкалы жалоб и претерпевал следующую динамику:

- интенсивность жалоб пациентов перед исследованием в общей группе составила $13,9 \pm 5,0$ баллов (группа получающих Цитофлавин — $15,3 \pm 5,1$ балла, группа плацебо — $11,8 \pm 3,8$ балла). При рассмотрении характера предъявляемых жалоб отмечено преобладание жалоб, характеризующих астеническое состояние;
- к концу исследования интенсивность жалоб в группе получающих Цитофлавин снизилась на 68,6 % (до $4,8 \pm 3,1$ балла, $p < 0,05$), тогда как в группе плацебо — на 19,5 % (до $9,5 \pm 3,8$ балла). Картина неравнозначного снижения интенсивности прослеживается практически по всем выделенным видам жалоб, при этом отмечено полное нивелирование «желудочных» жалоб в группе получающих Цитофлавин.

При оценке показателей центральной гемодинамики (артериальное давление (АД), пульс) и температуры тела в период исследования Цитофлавина значимых изменений не отмечалось.

Уровень АД в общей группе до обследования составлял: систолическое — $129,5 \pm 3,6$ мм рт. ст. (группа получающих Цитофлавин — $145,7 \pm 2,5$; группа плацебо — $122,0 \pm 4,6$ мм рт. ст.) и диастолическое — $81,4 \pm 2,4$ мм рт. ст. (в группе получающих

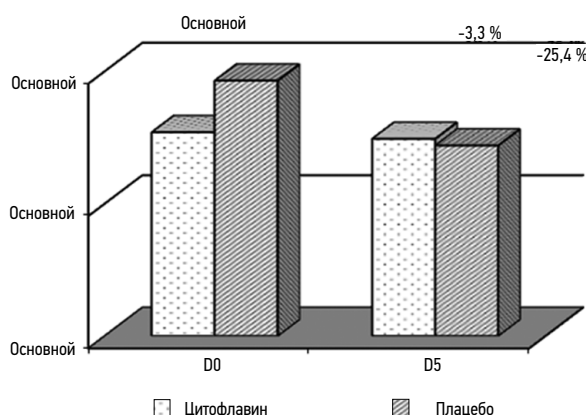


Рис. 1. Динамика влечения к алкоголю в период применения Цитофлавина и плацебо. *Примечание:* влечение к алкоголю не выражено — 8 баллов; слабовыраженное влечение к алкоголю — 9–32 балла; выраженное влечение к алкоголю — 33–56 баллов. D0 — до исследования, D5 — на 5-й день начала приема препарата.

Fig. 1. Dynamics of craving for alcohol during the period of taking Cytoflavin and placebo. *Note:* craving for alcohol is not expressed — 8 points; mild craving for alcohol — 9–32 points; pronounced craving for alcohol — 33–56 points

Цитофлавин — $80,2 \pm 1,2$; в группе плацебо — $79,7 \pm 3,1$ мм рт. ст.). К концу исследования в группе получающих Цитофлавин, уровень систолического АД стабилизировался на показателях $125,8 \pm 2,3$ мм рт. ст. (снижение на 2,9 %) и диастолического — на $77,7 \pm 2,5$ мм рт. ст. (снижение на 2,7 %). В группе плацебо к концу исследования АД повышалось и соответствовало цифрам: систолическое — $122,0 \pm 4,6$ мм рт. ст. (повышение на 1 %) и диастолическое — $80,7 \pm 1,6$ мм рт. ст. (повышение на 1,3 %).

Частота пульса в общей группе перед исследованием препарата составила $78,9 \pm 1,9$ уд/мин (в группе получающих Цитофлавин — $78,0 \pm 1,1$; в группе плацебо — $79,2 \pm 2,5$ уд/мин). За весь период наблюдения частота пульса в обеих группах имела незначительные колебания. К концу исследования в группе получающих Цитофлавин, показатель снижался на 3,9 % (до $75,0 \pm 1,3$ уд/мин), в группе плацебо — на 0,1 % (до $79,1 \pm 3,7$ уд/мин).

Температура тела пациентов перед исследованием находилась в пределах $36,5 \pm 0,1$ °C и не отличалась по группам, составляя в группе получающих Цитофлавин $36,4 \pm 0,1$ °C, в группе плацебо — $36,6 \pm 0,1$ °C. За период исследования значимых колебаний показателя не отмечалось. В группе получающих Цитофлавин температура тела к концу исследования ($36,2 \pm 0,2$ °C) не отличалась от исходных цифр. В группе плацебо температура тела

не претерпевала никакой динамики ($36,6 \pm 0,1$ °C).

Данные стандартных исследований клинико-биохимических анализов крови и мочи при применении Цитофлавина не выявили какого-либо значимого влияния препарата на исследуемые показатели. Изменений в анализах мочи в период исследования также не выявлено.

В период клинического изучения эффективности и переносимости Цитофлавина у пациентов с зависимостью от алкоголя в постабстинентном состоянии каких-либо побочных действий при приеме препарата не отмечено.

При анализе нарушений комплаентности в период проведения исследования (табл. 4) выявлено, что в обеих группах было одинаковое количество пациентов, однако в группе получающих Цитофлавин пациент выбыл в связи с алкоголизацией до 3-го дня исследования, тогда как в группе плацебо — к концу исследования.

При курсовом введении Цитофлавина у пациентов с зависимостью от алкоголя в постабстинентном состоянии не зафиксировано каких-либо побочных действий. При этом уже в период введения препарата пациенты отмечали ощущение небольшого прилива бодрости и улучшение настроения, длящиеся до 1–1,5 суток.

Таблица 4. Выбывание пациентов из исследования в период приема цитофлавина

Table 4. Withdrawal of patients from the study during the period of taking Cytoflavin

Срок выбывания	Группа	
	цитофлавин, n = 15	плацебо, n = 15
Выбыло всего	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
Алкоголизировались до 3-го дня	1 (6,7 %)	—
Алкоголизировались в период с 3-го по 5-й день	—	1 (6,7 %)

Таблица 5. Степень выраженности эффектов действия цитофлавина у пациентов с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде

Table 5. The severity of the effects of Cytoflavin in patients with alcohol dependence in the post-abstinence period

Показатель	Группа	
	Цитофлавин	плацебо
Невротизация	снижение	снижение
Ситуативная тревожность	снижение	снижение
Личностная тревожность	снижение	снижение
Депрессивное состояние	снижение	снижение
Самочувствие	улучшение	незначительное улучшение
Активность	повышение	повышение
Настроение	выраженное улучшение	снижение
Влечение к алкоголю	снижение	выраженное снижение
Интенсивность жалоб	значимое снижение	снижение
Уровень артериального давления	незначительное снижение	незначительное повышение
Частота пульса	незначительное урежение	без динамики

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало неоднозначное действие Цитофлавина на динамику психологических показателей у пациентов с зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде (табл. 5).

Неоднозначное влияние Цитофлавина на динамику психологических показателей и жалоб у пациентов с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде позволяет предположить, что препарат, скорее всего, активно влияет на обменно-энергетические процессы в организме, вследствие чего значительно улучшается самочувствие и, как следствие, настроение, резко снижаются или нивелируются соматические жалобы.

Учитывая полученные результаты, высокую степень переносимости и безопасности препарата, достаточно быстрое наступление эффектов действия, готовность и заинтересованность пациентов принимать его в качестве компонента комбинированной терапии постабстинентного периода заболевания, Цитофлавин имеет высокую перспективу применения в наркологии как компонент комплексной терапевтической программы острого и постабстинентного (по показаниям) состояний при синдроме зависимости от алкоголя. При этом применение цитофлавина в постабстинентный период

рекомендовано на фоне антикревированной терапии курсом от 3 до 5 дней максимум.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author' contribution. Thereby, author 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.

Competing interests. The author 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. Основы наркологии. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 560 с.
2. Востриков В.В., Востриков М.В., Шишляников Г.З., и др. Эмоционально-мотивационный статус больных с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде // Юбилейная Российская научная конференция, посвященная 175-летию С.П. Боткина. Санкт-Петербург, 2007. С. 328.
3. Востриков В.В., Шишляников Г.З., Востриков М.В., и др. Применение кортексина у больных с алкогольной зависимостью // Всероссийская конференция, посвященная 100-летию института психоневрологии им. В.М. Бехтерева. Санкт-Петербург, 2008. С. 107–108.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. Москва: АстраФармСервис, 2008. 1696 с.
5. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2005. 50 с.

6. Ливанов Г.А., Батоцыренова Х.В., Глушков С.И., и др. Использование метаболического антигипоксанта Цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 1. С. 60–63.
7. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты): учеб. пособие. Самара: БАХРАХ, 1998. 672 с.
8. Завьялов В.Ю. Мотивации потребления алкоголя. Москва, 1988.
9. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., и др. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2003. Т. 10, № 2. С. 30–33. DOI: 10.31363/2313-7053-2022-4-63-76
10. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. Москва, 1964.
11. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере / подред. В.Э. Фигурнова. Москва: ИНФРА-М, 1998. 528 с.

REFERENCES

1. Shabanov PD. Osnovy narkologii. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 560 p. (In Russ.)
2. Vostrikov VV, Vostrikov MV, Shishlyanikov GZ, et al. Emotsional'no-motivatsionnyi status bol'nykh s alkogol'noi zavisimost'yu v postabstinentnom periode. In: Jubilee Russian Scientific Conference dedicated to the 175th anniversary of S.P. Botkin. Saint Petersburg; 2007. P. 328. (In Russ.)
3. Vostrikov VV, Shishlyanikov GZ, Vostrikov MV, et al. Primenenie korteksina u bol'nykh s alkogol'noi zavisimost'yu. In: All-Russian

conference dedicated to the 100th anniversary of the V.M. Bekhterev Institute of Psychoneurology. Saint Petersburg; 2008. P. 107–108. (In Russ.)

4. Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty v Rossii: spravochnik. Moscow: AstraFarmServis; 2008. 1696 p. (In Russ.)
5. Afanas'ev VV. Tsitoflavin v intensivnoi terapii: posobie dlya vrachei. Saint Petersburg; 2005. 50 p. (In Russ.)
6. Livanov GA, Batotsyrenova KhV, Glushkov SI, et al. Ispol'zovanie metabolicheskogo antigipoksanta Tsitoflavina pri korrektsii gipoksii i

ее posledstviy pri tyazhelykh formakh ostrykh otravlenii neirotropnymi yadami. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2005;(1):60–63. (In Russ.)

7. Raigorodskii DY. Prakticheskaya psikhodiagnostika (metodiki i testy): ucheb. posobie. Samara: BAKhRAKh; 1998. 672 p. (In Russ.)

8. Zav'yalov VYu. Motivatsii potrebleniya alkogolya. Moscow; 1988. (In Russ.)

9. Krupitskii EM, Rudenko AA, Tsoi MV, et al. fenomenologiya patologicheskogo vlecheniya k alkogolyu u bol'nykh alkogoliz-

mom v remissii: svyaz' s retsidivom zabolevaniya. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2003;10(2):30–33. (In Russ.) DOI: 10.31363/2313-7053-2022-4-63-76

10. Urbakh VYu. Matematicheskaya statistika dlya biologov i medikov. Moscow; 1964. (In Russ.)

11. Tyurin YuN., Makarov AA. Statisticheskii analiz dannykh na komp'yutere. Ed. by V.E. Figurnova. Moscow: INFRA-M; 1998. 528 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Виктор Васильевич Востриков, канд. мед. наук, преподаватель кафедры фармакологии; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
e-mail: viktorsvarog1957@yandex.ru

AUTHOR' INFO

Viktor V. Vostrikov, Cand. Sci. (Pharmacology), lecturer, Department of Pharmacology; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
e-mail: viktorsvarog1957@yandex.ru

УДК 615.456:615.015.16.017

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567970>

Научная статья

Метод и технология перепрофилирования лекарств на основе изменения физико-химических свойств лекарственных форм: опыт использования в России

А.Л. Ураков

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Аннотация

Контролируемая локальная гипер- и гипотермия является важным фактором локальной фармакодинамики и фармакокинетики лекарств, а изменение температуры лекарств изменяет их физико-химические свойства. Контролируемое изменение величины температуры лекарства и/или части тела, с которой взаимодействует лекарство, относительно уровня температуры тела человека (гипертермия или гипотермия) легло в основу температурной фармакологии. Цель — анализ публикаций автора по проблеме методики и технологии перепрофилирования лекарств на основе изменения физико-химических свойств лекарственных форм. Контролируемое изменение величины температуры лекарства и/или части тела, с которой взаимодействует лекарство; изменение кислотной (щелочной), осмотической активности, а также степени и качества газированности и/или кислородобразующей активности лекарственных растворов; изменение концентрации ингредиентов лекарственных растворов. На основе использованных методов достигнуто перепрофилирование ряда лекарственных средств, например 4 % раствора калия хлорида из группы макро- и микроэлементов, применяемых для регуляции кислотно-щелочного равновесия при резорбтивном действии (при действии на весь организм при внутривенном введении), в группу сосудосуживающих лекарств, применяемых местно для остановки кровотечений путем однократного орошения кровоточащей поверхности. Целенаправленное охлаждение определенных лекарств и тканей в местах их взаимодействия до температуры 18–20 °С (за счет прикладывания пузыря со льдом или его заменителя) угнетает метаболизм и функцию органа, что обеспечивает перепрофилирование очень многих лекарств в противоишемические за счет уменьшения потребности тканей в кислороде. Целенаправленное изменение физико-химических свойств известных лекарственных препаратов в сочетании с локальной гипертермией позволяет надежно, быстро и дешево превращать их в отхаркивающие, пиолитические (вяжущие), гемолитические, тромболитические (кровоостанавливающие), моющие, отбеливающие, чистящие и прочие лекарства, включая антисептические и прижигающие (некротизирующие) лекарственные препараты. Таким образом, 40 лет назад фармакологи Российской Федерации заложили фундамент нового способа разработки лекарств — перепрофилирования известных лекарственных средств. Оно дает возможность быстро, дешево и эффективно дать новое предназначение старым лекарствам.

Ключевые слова: перепрофилирование лекарств; гипер- и гипотермия; концентрация ингредиентов лекарственных растворов.

Как цитировать

Ураков А.Л. Метод и технология перепрофилирования лекарств на основе изменения физико-химических свойств лекарственных форм: опыт использования в России // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 203–208. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567970>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567970>

Research Article

Method and technology for drug repurposing based on changes in the physicochemical properties of dosage forms: experience of use in Russia

Aleksandr L. Urakov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract

Controlled local hyperthermia and hypothermia are important factors in drug pharmacodynamics and pharmacokinetics because changing the temperature of drugs changes their physicochemical properties. In this regard, a controlled change in the temperature of the drug and/or the body part with which the drug interacts, relative to the level of human body temperature (hyperthermia or hypothermia) forms the basis of temperature pharmacology. To analyze the author's publications on the problem of methodology and technology for repurposing drugs based on changes in the physicochemical properties of dosage forms. A controlled change in the temperature of the drug and/or the part of the body with which the drug interacts; a change in acid (alkaline), osmotic activity, and the degree and quality of carbonation and/or oxygen-forming activity of medicinal solutions; and a change in the concentration of medicinal solution ingredients. On the basis of the used methods, the reprofiling of a number of drugs has been achieved. The author proposed reprofiling a 4% potassium chloride solution from the group of macroelements and microelements used to regulate acid-base balance with a resorptive effect (when administered intravenously to the whole body) into a group of vasoconstrictive drugs used to stop bleeding when applied to by a single irrigation of the bleeding surface. Cooling certain drugs and tissues at their interaction sites to 18°C–20°C (via an ice pack or its substitute) inhibits metabolism and function, ensuring the conversion of many drugs into anti-ischemic drugs by reducing the need for tissues in oxygen. A targeted change in the physicochemical properties of known drugs combined with local hyperthermia allows them to be converted into expectorant, pyrolytic (astringent), hemolytic, thrombolytic (hemostatic), detergent, bleaching, cleaning, and other drugs, including antiseptic and cauterizing (necrotizing) drugs, very reliably, quickly, and inexpensively. Thus, 40 years ago, pharmacologists of the Russian Federation established the foundation for a novel method of drug development known today as repurposing of existing drugs. Today, it is evident that reprofiling may rapidly, inexpensively, and effectively give existing drugs a new purpose.

Keywords: concentration of drug solution ingredients; drug repurposing; hyperthermia and hypothermia.

To cite this article

Uraikov AL. Method and technology for drug repurposing based on changes in the physicochemical properties of dosage forms: experience of use in Russia. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):203–208. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567970>

В настоящее время традиционная схема поиска и разработки нового лекарственного средства и проведение комплекса доклинических исследований занимает более 12 лет и оценивается в 800 млн долларов США [1, 2]. Из нескольких тысяч химических соединений, включенных в скрининг в самом начале исследований, обычно только 1–2 химических вещества выдерживают все испытания и доходят до начала клинических исследований [3]. Как правило, остальные субстанции подлежат забвению. Давно назрела потребность в разработке новой схемы более быстрой и дешевой разработки лекарств, так как устоявшаяся традиция тормозит прогресс в фармакологии. Особенно остро эта проблема заявила о себе в условиях пандемии COVID-19 в связи с запоздалой разработкой вакцин и других лекарств, предназначенных для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Альтернативная схема разработки новых лекарств, которая сегодня привлекает все больше и больше исследователей, — перепрофилирование известных лекарственных средств. Это направление зародилось в XX в. Российские фармакологи впервые применили такую схему поиска и разработки новых лекарств в 1983 г., предложив перепрофилировать 4 % раствор калия хлорида из группы макро- и микроэлементов, которые применяются для регуляции кислотно-щелочного равновесия при резорбтивном действии (при действии на весь организм при внутривенном введении), в группу сосудосуживающих лекарств, используемых для остановки кровотечений при местном применении путем однократного орошения кровоточащей поверхности. Для перепрофилирования этого известного лекарства было предложено его нагревание до 39–42 °С и местное применение. Указанный подход лег в основу изобретения под названием «Способ остановки кровотечения» (Заявка № 3602162 от 08.06.1983). Суть изобретения заключается в однократном орошении кровоточащей поверхности раствором 4 % калия хлорида, нагретым до 39–42 °С. Через 3 года охранный документ на это изобретение был выдан Ижевскому государственному медицинскому институту (SU № 1263248 А1, 15.10.1986).

Позднее было показано, что контролируемая локальная гипер- и гипотермия является важным фактором местной фармакодинамики и фармакокинетики лекарств, а изменение температуры лекарств изменяет их физико-химические свойства. Контролируемое изменение величины температуры лекарства и/или части тела, с которой взаимодействует лекарство, относительно уровня температуры тела человека (гипер- или гипотермия) легло в основу температурной фармакологии [4–9]. Было показано, что нагревание лекарств и тканей в области их взаимодействия до 42 °С способствует реализации механических, физических, химических, физико-химических, биофизических и биохимических процессов в биологических тканях за счет ускорения метаболизма и различных химических реакций по закону Арениуса, поэтому может наделять лекарства местным раздражающим действием,

противовоспалительным, коагулирующим, вазоактивным, ранозаживляющим и регенераторным действием и другими механизмами действия, обусловленными стимуляцией метаболизма и функции. Показано, что целенаправленное охлаждение определенных лекарств и тканей в местах их взаимодействия до 18–20 °С (за счет прикладывания пузыря со льдом или его заменителя) угнетает метаболизм и функцию, что обеспечивает перепрофилирование очень многих лекарств в противоишемические за счет уменьшения потребности тканей в кислороде [10–15]. Параллельно было показано, что перепрофилирование лекарств может осуществляться за счет целенаправленного изменения кислотной (щелочной), осмотической активности, а также степени и качества газированности и/или кислородобразующей активности лекарственных растворов. Специальное изменение указанных физико-химических свойств может быть использовано для перепрофилирования лекарственных растворов в лекарства, которые при местном применении могут оказывать растворяющее (уплотняющее) и/или отбеливающее (окрашивающее) действие на густые коллоидные ткани типа мокроты, слизи, гноя, крови, мекония и другие ткани, содержащие фермент каталазу [16–22]. Целенаправленное изменение физико-химических свойств известных лекарственных препаратов в сочетании с локальной гипертермией позволяет очень надежно, быстро и дешево превращать их в отхаркивающие, пиолитические (вяжущие), гемолитические, тромболитические (кровостоаавливающие), моющие, отбеливающие, чистящие и прочие лекарства, включая антисептические и прижигающие (некротизирующие) лекарственные препараты. В качестве примера затрат на разработку такого препарата можно привести следующие данные, полученные в России: Институт термологии применил этот метод для поиска и разработки нового отбеливателя кожи в области синяка. Для скрининга и разработки лабораторного образца потребовалось 2 года, было потрачено 27 132 долл США [23].

С другой стороны, было показано, что величина концентрации ингредиентов лекарственных растворов также является фактором, влияющим на их физико-химические свойства и локальную фармакодинамику и фармакокинетику лекарств при аппликациях в конъюнктиву и инъекциях в ткани. Было установлено, что лекарственные растворы с концентрацией ингредиентов менее 1 % обладают гипотонической активностью и слабым местным раздражающим действием; эти же лекарственные растворы с величиной концентрации более 1–5 % обладают гипертонической активностью и выраженным местным раздражающим действием, растущим по мере увеличения концентрации ингредиентов; при концентрации более 10 % лекарственные растворы приобретают чрезмерно сильное местное раздражающее действие, которое способно трансформироваться в прижигающее и некротическое действие на ткани в местах инъекций и аппликаций,

что иногда может стать причиной постинъекционного абсцесса [24, 25]. Поэтому для профилактики постинъекционных осложнений локального характера (постинъекционного абсцесса и синдрома Николау) было рекомендовано отказаться от инъекций лекарственных растворов, содержащих ингредиенты в концентрации 10 % и выше. Для повышения лекарственной безопасности было рекомендовано разводить высококонцентрированные лекарственные растворы водой для инъекции или 0,25 % раствором новокаина в 8–10 раз [21].

Таким образом, 40 лет назад фармакологи Российской Федерации заложили фундамент нового способа разработки лекарств, именуемый сегодня репрофилированием известных лекарственных средств. Сегодня уже очевидно, что репрофилирование способно быстро, дешево и очень эффективно дать новое предназначение старым лекарствам [26]. Нет сомнений в том, что многие известные нейротропные лекарственные препараты (лекарственные растворы, таблетированные лекарства, мази, крема и др.) также могут быть быстро, дешево и эффективно репрофилированы в «новые» лекарства за счет целенаправленного изменения их физико-химических свойств.

Важно помнить, что лекарства, репрофилированные за счет изменения физико-химических свойств их лекарственных форм, обеспечивают реализацию новых фармакологических эффектов только при местном применении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frearson J.A., Wyatt P.G., Gilbert I.H., et al. Target assessment for antiparasitic drug discovery // *Trends Parasitol.* 2007. Vol. 23, No. 12. P. 589–595. DOI: 10.1016/j.pt.2007.08.019
2. Wyatt P.G., Gilbert I.H., Read K.D., et al. Target validation: linking target and chemical properties to desired product profile // *Curr. Top. Med. Chem.* 2011. Vol. 11, No. 10. P. 1275–1283. DOI: 10.2174/156802611795429185
3. Brown M., Bennett P., Sharma P. *Discovery and development of drugs.* Churchill: Livingstone; 2012. 777 p.
4. Ураков А.Л., Пугач В.Н., Кравчук А.П., и др. Использование тепла и холода для регуляции кровотока и поддержания гемостаза внутренних органов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 1984. Т. 28, № 5. С. 43–46.
5. Ураков А.Л. Охлаждать или нагревать? // *Природа.* 1986. № 9. С. 121.
6. Ураков А.Л. Рецепт на температуру. Ижевск: Удмуртия, 1988.
7. Ураков А.Л. Рецепт на температуру // *Наука и жизнь.* 1989. № 9. С. 38–42.
8. Ураков А.Л., Кравчук А.П., Кулик И.А., и др. Фармакотермический способ остановки кровотечений // *Кровообращение.* 1989. № 1. С. 51–53.
9. Ураков А.Л., Кравчук А.П. Температурный режим раневой поверхности как фактор гемостаза // *Военно-медицинский журнал.* 1991. № 8. С. 65–66.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

С другими результатами настоящего исследования Вы можете ознакомиться в статье «Ураков А.Л., Шабанов П.Д. Физико-химическое репрофилирование лекарств. История его формирования в России // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023. Т. 21. № 3. С. 231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF567782>»

Вклад авторов. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Other results of this study can be found in the article Urakov A.L., Shabanov P.D. Physical-chemical repurposing of drugs. History of its formation in Russia. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2023;21(3):231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF567782>”

Authors contribution. Thereby, author 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.

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

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

10. Ураков А.Л., Баранов А.Г., Сутягин С.П., и др. Улучшение кровотока в органах и предотвращение тромбообразования с помощью холода // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1985. № 7. С. 19–20.

11. Ураков А.Л. Использование гипотермии для изыскания принципиальных путей фармакологической защиты миокарда от повреждения в ранний период острой ишемии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1984. № 4. С. 512.

12. Ураков А.Л., Кравчук А.П. Влияние локальной гипер- и гипотермии на гемодинамику и жизнеспособность ишемизированной кишки // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 1987. № 3. С. 43–45.

13. Ураков А.Л., Одиянков Е.Г., Муравьев М.Ф., и др. Влияние температуры ишемизированной конечности на течение и прогноз ишемического поражения // *Кровообращение.* 1988. № 2. С. 43–45.

14. Ураков А.Л., Одиянков Е.Г., Одиянков Ю.Г., и др. Местная гипотермия в лечении острой непроходимости артерий конечности // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 1988. № 7. С. 62–65.

15. Муравьев М.Ф., Одиянков Е.Г., Ураков А.Л., и др. Фармако-холодовая терапия при тяжелой хронической ишемии нижних конечностей // *Хирургия.* 1989. № 3. С. 25–29.

16. Shabanov P.D., Fisher E.L., Urakov A.L. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation //

Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences. 2022. Vol. 11. No. 6. P. 5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11i6.4604

17. Urakov A., Shabanov P., Lovtsova L. Development of new generation drugs by enriching them with gases // *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023. Vol. 35. No. 3. P. 7–16. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i37315

18. Urakov A., Urakova N., Sorokina Y., et al. Targeted modification of physical-chemical properties of drugs as a universal way to transform “old” drugs into “new” drugs // *Drug repurposing — advances, scopes and opportunities in drug discovery*. Chapter 3. Ed. by M. Rudrapal. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.110480

19. Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A., et al. Reprofile hydrogen peroxide from antiseptics to pyrolytics: a narrative overview of the history of inventions in Russia // *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023. Vol. 35. No. 6. P. 37–48. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i67333

20. Urakov A., Shabanov P., Gurevich K., et al. Intrapulmonary use of hydrogen peroxide in respiratory obstruction: Initial results demonstrate the possibility of airway recanalization and blood re-oxygenation through the lungs: an update // *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023. Vol. 35. No. 9. P. 33–37. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i97348

21. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Шубина З.В., и др. Гипертоническая активность растворов для инъекций может являться

причиной постинъекционных осложнений // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 2. С. 164–173. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173

22. Ураков А.Л., Шабанов П.Д., Гуревич К.Г., и др. 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: 10.17816/phbn321616

23. Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. How to turn an old medicine into a new medicine // *Journal of Bio Innovation*. 2020. Vol. 9, No. 5. P. 774–777. DOI: 10.46344/JBINO.2020.v09i05.13

24. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011. Т. 1, № 33. С. 105–108.

25. Витер В.И., Ураков А.Л., Поздеев А.Р., и др. Оценка постинъекционных осложнений в судебно-медицинской практике // *Судебная экспертиза*. 2013. Т. 1, № 33. С. 79–89.

26. Мирошниченко И.И., Вальдман Е.А., Кузьмин И.И. Новое предназначение старых лекарств (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 1. С. 182–190. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-182-190

REFERENCES

1. Frearson JA, Wyatt PG, Gilbert IH, et al. Target assessment for antiparasitic drug discovery. *J Trends in Parasitology*. 2007;23(12):589–595. DOI: 10.1016/j.pt.2007.08.019

2. Wyatt PG, Gilbert IH, Read KD, et al. Target validation: Linking target and chemical properties to desired product profil. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(10):1275–1283. DOI: 10.2174/156802611795429185

3. Brown M, Bennett P, Sharma P. Discovery and development of drugs. Churchill: Livingstone; 2012.

4. Urakov AL, Pugach VN, Kravchuk AP, et al. Ispol'zovaniye tepla i kholoda dlya regulyatsii krovotoka i podderzhaniya gemostaza vnutrennikh organov. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1984;5:43–46. (In Russ.)

5. Urakov AL. Okhlazhdat' ili nagrevat'? *Priroda*. 1986;9:121. (In Russ.)

6. Urakov AL. Retsept na temperaturu. Izhevsk: Udmurtiya; 1988. (In Russ.)

7. Urakov AL. Retsept na temperature. *Nauka i zhizn'*. 1989;9:38–42. (In Russ.)

8. Urakov AL, Kravchuk AP, Kulik IA, et al. Farmakotermicheskiy sposob ostanovki krovotecheniy. *Krovoobrashcheniye*. 1989;1:51–53. (In Russ.)

9. Urakov AL, Kravchuk AP. Temperaturnyy rezhim ranevoy poverkhnosti kak faktor gemostaza. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 1991;8:65–66. (In Russ.)

10. Urakov AL, Baranov AG, Sutyagin SP, et al. Uluchsheniye krovotoka v organakh i predotvrashcheniye tromboobrazovaniya s pomoshch'yu kholoda. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1985;7:19–20. (In Russ.)

11. Urakov AL. Ispol'zovaniye gipotermii dlya izyskaniya printsipial'nykh putey farmakologicheskoy zashchity miokarda ot povrezhdeniya v ranniy period ostroy ishemii. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1984;4:512. (In Russ.)

12. Urakov AL, Kravchuk AP. Vliyaniye lokal'noy giper- i gipotermii na gemodinamiku i zhiznesposobnost' ishemizirovannoy kishki. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 1987;3:43–45. (In Russ.)

13. Urakov AL, Odiyankov YEG, Murav'yev MF, et al. Vliyaniye temperatury ishemizirovannoy konechnosti na techeniye i prognoz ishemicheskogo porazheniya. *Krovoobrashcheniye*. 1988;2:43–45. (In Russ.)

14. Urakov AL, Odiyankov YeG, Odiyankov YuG, et al. Mestnaya gipotermiya v lechenii ostroy neprokhodimosti arteriy konechnosti. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 1988;7:62–65. (In Russ.)

15. Murav'yev MF, Odiyankov YeG, Urakov AL, et al. Farmakokholodovaya terapiya pri tyazheley khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey. *Khirurgiya*. 1989;3:25–29. (In Russ.)

16. Shabanov PD, Fisher EL, Urakov AL. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Science*. 2022;11(6):5489–5493. DOI: 10.55522/jmpas.V11i6.4604

17. Urakov A, Shabanov P, Lovtsova L. Development of new generation drugs by enriching them with gases. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(3):7–16. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i37315

18. Urakov A, Urakova N, Sorokina Yu, et al. Targeted modification of physical-chemical properties of drugs as a universal way to transform “old” drugs into “new” drugs. In: *Drug repurposing — advances, scopes and opportunities in drug discovery*. Chapter 3. Ed. by M. Rudrapal. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.110480

19. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A, et al. Reprofile hydrogen peroxide from antiseptics to pyrolytics: a narrative overview of the history of inventions in Russia. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(6):37–48. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i67333

20. Urakov A, Shabanov P, Gurevich K, et al. Intrapulmonary use of hydrogen peroxide in respiratory obstruction: Initial

results demonstrate the possibility of airway recanalization and blood reoxygenation through the lungs: an update. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(9):33–37. DOI: 10.9734/jpri/2023/v35i97348

21. Urakov AL, Urakova NA, Shubina ZV, et al. Hypertonic Activity of Injection Solutions Can Cause Post-injection Complications (Review). *Drug development & registration*. 2023;12(2):164–173. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173

22. Urakov AL, Shabanov PD, Gurevich KG, et al. Supplementing traditional drug formulation with the “needed” gases opens the way for the development of a new generation of drugs. *Psychopharmacology & biological narcology*. 2023;14(1):5–14. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn321616

23. Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. How to turn an old medicine into a new medicine. *Journal of Bio Innovation*. 2020; 9(5):774–777. DOI: 10.46344/JBINQ.2020.v09i05.13

24. Urakov AL, Urakova NA, Kozlova TS. Lokal'naya toksichnost' lekarstv kak pokazatel' ikh veroyatnoy agressivnosti pri mestnom primeneni. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2011;1(33):105–108.

25. Viter VI, Urakov AL, Pozdeev AR, et al. Evaluation of post-injection complications in forensic medical practice. *Sudebnaya ekspertiza*. 2013;1(33):79–89. (In Russ.)

26. Miroshnichenko II, Valdman EA, Kuz'min II. Old drugs, new indications (review). *Drug development & registration*. 2023;12(1):182–190. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-1-182-190

ОБ АВТОРЕ

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

AUTHORS' INFO

Aleksandr L. Urakov, Dr. Sci. (Med.), professor and head, Department of Pharmacology; address: 281, Kommunarov st., Izhevsk, 426034, Russia; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

УДК 615.32

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567971>

Научная статья

Почему теплокровный организм быстро регулирует температуру организма в термонеutralной зоне

Ю.И. Лучаков¹, П.Д. Шабанов²¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В работе приведен анализ теплового гомеостаза в организме человека и гомойотермных животных. Показано, что во внутренних тканях организма (ядре организма) температура высокая и относительно равномерная, так как поддерживается за счет переноса тепла с помощью тока крови. В периферийных тканях (оболочке организма) изменение температуры в сравнительно большом диапазоне осуществляется в основном за счет переноса тепла кондуктивным образом (за счет градиента температуры в различных точках тканей). Тепловой гомеостаз при колебании температуры среды в пределах термонеutralной зоны во внутренних тканях организма осуществляется, прежде всего, за счет изменения размеров ядра и оболочки, а не за счет изменения отдачи тепла во внешнюю среду или изменения теплопродукции. Благодаря такому механизму переноса тепла в тканях осуществляется быстрый тепловой гомеостаз внутренних тканей организма при изменении температуры среды в пределах термонеutralной зоны.

Ключевые слова: температура, модель; конвективный и кондуктивный теплоперенос; термонеutralная зона.

Как цитировать

Лучаков Ю.И., Шабанов П.Д. Почему теплокровный организм быстро регулирует температуру организма в термонеutralной зоне // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 209–215. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567971>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567971>

Научная статья

Why does a warm-blooded organism rapidly regulates body temperature in the thermoneutral zone

Yury I. Luchakov¹, Petr D. Shabanov²

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

In work, the analysis of thermal homeostasis in the human body and homoiotherm animals. It is shown that the temperature in the internal tissues of the body (the nucleus of the body) is high and relatively consistent because it is maintained via heat transfer through the blood flow. The presence in peripheral tissues (the body shell) is mainly due to conductive heat transfer (due to temperature gradients at various points of the tissues). Thermal homeostasis occurs when the temperature of the medium fluctuates within the thermoneutral zone in the internal tissues of the body, primarily due to changes in the size of the nucleus and shell rather than changes in heat output to the external environment or heat production. Owing to this mechanism of heat transfer in the tissues, a rapid thermal homeostasis of the internal tissues of the body is carried out when the temperature of the medium changes within the thermoneutral zone.

Keywords: convective and conductive heat transfer; model; temperature; thermal neutral zone.

To cite this article

Luchakov Yul, Shabanov PD. Why does a warm-blooded organism rapidly regulates body temperature in the thermoneutral zone? *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(3):209–215. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn567971>

Received: 10.07.2023

Accepted: 02.08.2023

Published: 25.09.2023

Поддержание теплового гомеостаза тела человека и гомойотермных животных на постоянном уровне — необходимое условие для поддержания жизни. У человека и многих млекопитающих температура организма поддерживается в сравнительно узком диапазоне — от 36 до 38 °C. Отклонение температуры тела от этих пределов приводит к неблагоприятным последствиям. Так, если температура тканей мозга человека сохраняется продолжительное время на уровне 41–42 °C, то это приводит к разрушению белковых структур, клеточных мембран и смерти. Не менее губительна для жизни человека пониженная температура тела: холодовой паралич терморегуляционных функций возникает при понижении температуры до 31–32 °C, остановка легочного дыхания наступает при температуре тела около 26 °C, а сердце останавливается уже при температуре тела 24–25 °C [4].

Важнейшим условием существования гомойотермных организмов является высокий уровень энергетического обмена. Гомойотермные организмы в разы превосходят пойкилотермных позвоночных по величине теплопродукции. По данным [6, 10] при одинаковой температуре тела и одинаковой массе тела в покое кролик потребляет в 6 раз больше кислорода, чем холоднокровная змея. Теплопродукция у гомойотермных настолько большая, что при нормальных условиях температура тела устанавливается на уровне всего в несколько градусов от их теплового разрушения.

У всех живых организмов теплопродукция обусловлена затратами энергии для выполнения биологической работы (перемещение ионов против градиента напряжения, мышечные сокращения, химическая работа синтеза необходимых соединений и т. д.). Не так давно установлено, что источником повышенной теплопродукции у гомойотермных может быть уменьшение коэффициента полезного действия (КПД) биологической работы [5]. Низкая величина КПД у гомойотермных животных и человека приводит к большому выбросу тепловой энергии при непрерывном ресинтезе АТФ. У пойкилотермных позвоночных КПД высокий, что уменьшает выброс тепловой энергии.

Для поддержания теплового гомеостаза организма в процессе эволюции гомойотермные организмы выработали мощные механизмы, позволяющие сохранять тепловой гомеостаз тканей. При высокой температуре среды у человека происходит интенсивное потоотделение. Испарение 1 г воды при температуре 20 °C поглощает до 584 ккал тепла, поэтому испарение 2–3 л воды с поверхности кожи поглощает все метаболическое тепло организма, находящегося в покое [4, 5]. При физической работе, когда вырабатывается большее количество тепла, чем в покое, образуется еще большее количество пота, что и обеспечивает тепловой гомеостаз организма. При низкой температуре среды гомойотермные организмы увеличивают тонус мышц или включают более мощный механизм теплопродукции — дрожь, способная увеличить теплопродукцию человека в несколько раз.

Однако такие терморегуляционные реакции организма, направленные на поддержание теплового гомеостаза, являются энергоемкими процессами, так как представляют собой срочные ответы организма на значительные температурные отклонения от их термонеutralной зоны. Более того, эти реакции не могут быть длительными — сутками гомойотермный организм не может ни дрожать, ни потеть. Обычно человек и гомойотермные организмы находятся в оптимальной для них температуре. По данным [12], человек в развитых странах до 90–95 % времени всей жизни проводит в комфортной зоне. Человек строит жилища, надевает соответствующую погоде одежду и т. д. для поддержания комфортной тепловой зоны. Гомойотермные животные, несмотря на нахождение в среде с довольно сильными колебаниями температуры среды, тоже большую часть жизни проводят в комфортной для них температуре. Для этого они строят жилища, «носят» меха и т. д.

Оптимальную температурную зону обычно определяют как область внешних температур, в которой человек и гомойотермные животные чувствуют себя комфортно, не имеют ни холодовых, ни тепловых отклонений, а теплопродукция и теплоотдача остаются на постоянном уровне. В этой зоне температур умственная и физическая деятельность человека оптимальна, а производительность сельскохозяйственных животных максимальна.

Механизм поддержания теплового гомеостаза гомойотермных организмов в термонеutralной зоне сложен. Действительно, температура окружающей среды в пределах термонеutralной зоны (у крупных животных, таких, как корова, лошадь термонеutralная зона может достигать 15 °C и больше), а температура организма остается на постоянном уровне, несмотря на неизменные процессы теплопродукции и теплоотдачи [5]. Кроме того, тепловые процессы очень инерционны, а человек и теплокровные животные довольно быстро перемещаются в средах с различной температурой без особых изменений собственной температуры организма.

Как следует из многочисленных экспериментальных исследований [1, 2], в норме температура внутренних тканей человека и теплокровных животных обычно почти постоянна (у человека изменение температуры ядра организма не превышает 1 °C) и находится на достаточно высоком уровне (36–38 °C). В периферических областях температура тканей может отличаться от температуры ядра на 4–6 °C и более. Какие бы механизмы переноса тепла ни осуществлялись в тканях организма, в конце концов они должны приводить к более-менее равномерному распределению температуры в тканях, хотя это не так: в ядре температура достаточно высокая и равномерная, а в оболочке она должна снижаться на 4–6 °C. С физической точки зрения перенос тепла в тканях организма представляется возможным всего двумя способами: конвективным (с током крови) и кондуктивным (за счет градиента температуры между двумя точками), — или сочетанием этих двух процессов. Поскольку экспериментально

отделить один механизм теплопереноса от другого крайне затруднительно, если вообще возможно, для решения этой задачи используют математические модели. Для математического описания процессов теплопереноса внутри организма, конечно, требуется упрощения геометрии тела организма. Многочисленные исследования показали, что представление гомойотермного организма в виде цилиндра вполне адекватно имитирует теплообмен реального организма со средой [7, 14]. Сама экспериментальная кривая распределения температуры в этом случае будет соответствовать кривой 1 на рис. 1.

Нами на математических моделях было установлено, что распределение температуры по тканям будет соответствовать экспериментальному распределению температуры по тканям только при наличии конвективного теплопереноса в ядре организма, а в оболочке только кондуктивного [8, 9]. Такое явление обусловлено тем, что в ядре циркулирует в норме до 80–85 % всей крови организма, а сосудистая система состоит из сосудов, значительно отличающихся по диаметру и способности пропускать кровь, что, собственно, и обуславливает кондуктивный теплоперенос. В то же время в оболочке циркулирует небольшое количество крови, и чем ближе к коже, тем меньше в основном диаметр сосудов. Все это приводит к тому, что в оболочке кровь переносит всего 6 % всего тепла, вырабатываемого тканями ядра, а остальное тепло через ткани оболочки переносится за счет градиента температуры между тканями ядра и кожи. Поэтому разделение тканей гомойотермного организма на ядро

и оболочку приобретает физиологический смысл. В тканях ядра существует конвективный теплоперенос (за счет тока крови), а в тканях оболочки — кондуктивный (за счет градиента температуры между тканями ядра и кожей).

По нашим расчетам и расчетам некоторых авторов, объем ткани оболочки у человека, несмотря на небольшую толщину, составляет в норме до 50 % всего объема тканей организма. Как показывают наши исследования и исследования на физических объектах, увеличение или уменьшение температуры среды приводят и к изменению температуры самого объекта. Так, увеличение или уменьшение температуры среды только на 1,5 °C без изменения размеров ядра и оболочки может увеличивать или уменьшать и температуру тканей ядра на 1,5 °C, что в реальном организме не наблюдается. Как показывают наши исследования, только если одновременно происходят изменения размеров ядра и оболочки, температура тканей ядра остается неизменной. В этом случае происходит перераспределение тепла в организме. При повышении температуры среды часть тепла переходит в оболочку, а температура тканей ядра за счет этого процесса не изменяется. При понижении температуры среды, наоборот, ядро сокращается, а оболочка увеличивается в размерах, что тоже позволяет тканям ядра не изменять температуру (конечно, в определенном диапазоне изменения средовых температур). Важно отметить, что такие колебания размеров ядра и оболочки осуществляются только за счет кровотока. При расширении ядра увеличивается кровоток на границе ядра и оболочки, а значит и ядро

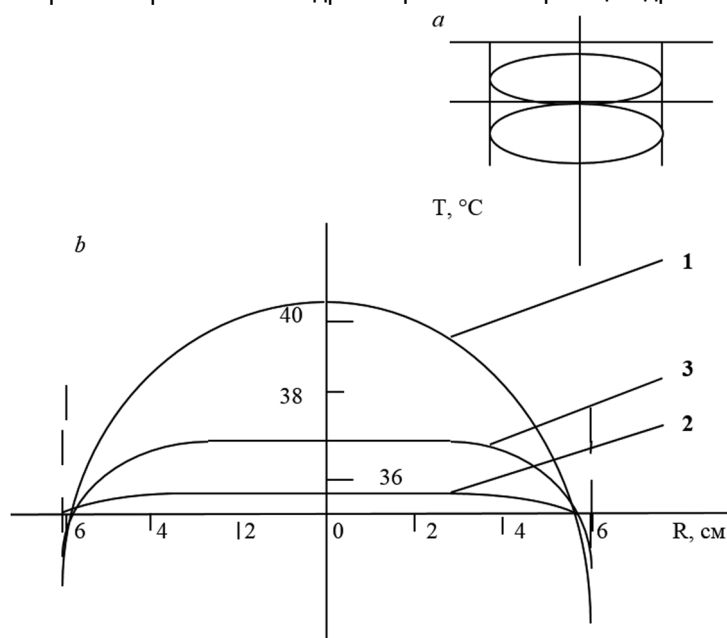


Рис. 1. Схематическое изображение организма человека в виде цилиндра (а); распределение температуры в тканях по диаметру цилиндра (b): 1 — только при кондуктивном переносе тепла; 2 — при кондуктивном переносе тепла в ядре и конвективном переносе в оболочке (что соответствует экспериментальному распределению тепла в тканях организма); 3 — только при конвективном переносе тепла. По оси ординат в центре — шкала температуры (°C), по оси абсцисс — диаметр цилиндра (см)

Fig. 1. Schematic representation of the human organism in the form of a cylinder (a). Temperature distribution in tissues along the cylinder diameter (b): 1 — only at conductive heat transfer; 2 — at conductive heat transfer in the core and convective transfer in the shell (which corresponds to the experimental distribution of heat in the tissues of the organism); 3 — only at convective heat transfer. On the ordinate axis in the center — temperature scale (°C). On the abscissa axis — cylinder diameter (cm)

расширяется за счет количества кровотока и за счет того, что более мелкие сосуды оболочки становятся теплообменниками из-за увеличения скорости кровотока, и наоборот. При уменьшении кровотока на границе ядра и оболочки размеры ядра сокращаются за счет уменьшения тока крови и из-за того, что более крупные сосуды в этой области выпадают из теплообмена. Причем этот процесс зависит от организма, в отличие от теплоотдачи в среду, и, что важно, изменение кровотока может происходить достаточно быстро. Такие процессы изменения размеров ядра и оболочки позволяют организму поддерживать температуру тканей ядра на постоянном уровне при быстрых колебаниях температуры среды в пределах термонейтральной зоны организма.

Человек и гомойотермные животные в жизни постоянно попадают в среды с различными температурами, при этом температура тканей ядра не изменяется. Если бы существовали только традиционные, крайне инерционные процессы теплопродукции и теплоотдачи, то при быстрых изменениях температуры среды, в которых постоянно находятся теплокровные организмы, температура их тканей неизбежно изменялась бы. Только быстрые процессы изменения размеров ядра и оболочки способны достаточно быстро поддерживать тепловой гомеостаз организма (конечно, в пределах термонейтральной зоны организма).

Выполнены очень тщательные и многочисленные эксперименты, которые демонстрируют эти процессы, но приводят объяснения, по нашему мнению, не соответствующие истине [3, 4]. Так, на кроликах были исследованы процессы изменения температуры гипоталамуса и одновременно температуры ушных раковин. Наглядно показано, как синусоидальные изменения температуры гипоталамуса практически сразу приводят к аналогичным колебаниям температуры ушных раковин кролика. При этом делается вывод, что эти колебания температуры ушных раковин приводят к изменению теплоотдачи самого организма, за счет этого и поддерживается температура гипоталамуса на постоянном уровне. Однако, во-первых, с ушных раковин кролика столь быстро тепло никак не сможет уйти в среду из-за инерционности процесса теплоотдачи, во-вторых, ушные раковины кролика не столь большие, чтобы быстро отдать тепло в среду так, чтобы понизилась температура всего организма.

В настоящее время предложено несколько моделей регулирования температуры тела гомойотермных организмов. Довольно долгое время главенствующими были модели, которые основывались на концепции «set point», или «установочная точка». Предполагалось существование некой заданной точки температуры в организме, к которой стремятся подстроиться температуры других тканей организма. Эта концепция довольно хорошо объясняла многие нюансы регулирования температуры в организме, когда он попадал в среды с различной температурой [11,

13, 16]. Однако существование заданной точки температуры в организме, относительно которой поддерживается температура тела в различных его частях, так и не было найдено. Сравнительно недавно были обнаружены Thermo Transient Receptor Potential (терморегуляционные) каналы в некоторых клетках, реагирующие на различные диапазоны изменений температур, которые могут быть сигналами для организма в определении температур [17–19]. С обнаружением TRP-каналов в определенных клетках как на периферии, так в ядре организма появились концепции терморегуляции организма, в которых не присутствует представление о «set point» [15, 20–22].

Согласно этой теории, существуют сенсорные нейроны (благодаря наличию TRP-каналов), которые через сеть нейронов головного и спинного мозга соединяются с эффекторной клеткой. При изменении температуры чувствительные к температуре сенсорные нейроны достигают порога активации, нейрон срабатывает и через нейронные сети посылается сигнал эффекторной клетке. Когда определенное число сенсорных нейронов срабатывает и посылается сигнал эффекторным клеткам, возникает термоэффекторная реакция. Тем не менее ряд вопросов в теории терморегуляции остается. Прежде всего о наличии термонейтральной зоны у гомойотермных организмов и ее изменении в различных средах. Наши исследования позволяют объяснить наличие термонейтральной зоны и возможности поддержания температуры тела на одном уровне при изменении среды в пределах термонейтральной зоны [7–9].

Исходя из результатов наших разработок, можно утверждать, что наличие быстрого изменения температуры ушных раковин кролика обусловлено тем, что они являются оболочкой организма кролика. При увеличении температуры гипоталамуса происходит отдача тепла из ядра организма на периферию, а именно в ушные раковины и периферийные области организма кролика, что, собственно, и позволяет быстро снизить температуру гипоталамуса. Происходит быстрый обмен теплом между ядром и оболочкой, а не медленный процесс отдачи тепла от ушных раковин кролика в окружающую среду.

Существуют экспериментальные свидетельства изменения температуры тела и температуры кожи рук, подтверждающие синхронные с ними изменения температуры гипоталамуса [3, 4]. И в этом случае надо говорить о тепловом гомеостазе, поддерживаемом только благодаря действию механизма изменения размеров ядра и оболочки при изменении температуры среды в пределах термонейтральной зоны.

Таким образом, изменяя размеры ядра и оболочки, гомойотермный организм способен быстро реагировать на колебания температуры окружающей среды (в пределах термонейтральной зоны) для поддержания теплового гомеостаза внутренних тканей организма, не включая энергозатратных механизмов.

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: Ю.И. Лукаков, 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: Yu.I. Luchakov, 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. Физиология человека и животных / под ред. В.Я. Апчела, Ю.А. Даринского, В.Н. Голубева и др. Москва: Академия, 2011.
2. Брин В.Б. Нормальная физиология: учебник / под ред. Б.И. Ткаченко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016
3. Дымникова Л.П., Иванов К.П. Колебания температуры тела и температурной чувствительности гипоталамуса // Физиологический журнал СССР. 1969. Т. 55, № 3. С. 295–300.
4. Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т. 1. Ленинград: Наука, 1990.
5. Иванов К.П. Современные теоретические и практические проблемы гомеотермии и терморегуляции // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92, № 5. С. 578–592.
6. Иванов К.П. Развитие энергетики в эволюции живого мира (этапы, числа, постулаты) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2010. Т. 46, № 2. С. 167–175.
7. Лукаков Ю.И., Шабанов П.Д. Тепловой гомеостазис кролика в термонеutralной зоне // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, № 9. С. 1089–1096.
8. Лукаков Ю.И., Шабанов П.Д., Несмеянов А.А., и др. Влияние соотношения размеров ядра и оболочки на тепловой гомеостаз некоторых животных // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 1. DOI: 10.12737/3862
9. Лукаков Ю.И. Перенос тепла в тканях гомеотермного организма // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3. № 1. С. 39–45. DOI: 10.12737/article_59300a8b49e788.61178934
10. Савина М.В. Механизмы адаптации тканевого дыхания в эволюции позвоночных. Санкт-Петербург: Наука, 1992.
11. Boulant D.A. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation // J. Appl. Physiol. 2006. Vol. 100, No. 4. P. 1347–1354. DOI: 10.1152/japplphysiol.01064.2005
12. Fanger P.O. Thermal comfort. Copenhagen: Danish Technical Press, 1970.
13. Griffin J.D., Saper C.B., Jack A., et al. Synaptic and morphological characteristics of temperature-sensitive and -insensitive rat hypothalamic neurons // J. Physiol. 2001. Vol. 537, Pt. 2. P. 521–535.
14. Lichtenbelt W.D.M., Frijns A.J.H., Ooijen M.J., et al. Validation of an individualised model of human thermoregulation for predicting responses to cold air // J. Biometeorol. 2007. Vol. 51. No. 3. P. 169–179. DOI: 10.1007/s00484-006-0060-9
15. Madden C.J., Morrison S.F. Central nervous system circuits that control body temperature // Neurosci. Lett. 2019. Vol. 696. P. 225–232. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.027
16. Mekjavic I.B., Eiken O. Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans // J. Appl. Physiol. 2006. Vol. 100, No. 6. P. 2065–2072. DOI: 10.1152/japplphysiol.01118.2005
17. Morrison S.F. Central neural control of thermoregulation and brown adipose // Auton. Neurosci. 2016. Vol. 196. P. 1–24. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.02.010
18. Morrison S.F. Efferent neural pathways for the control of brown adipose tissue thermogenesis and shivering // Handb. Clin. Neurol. 2018. Vol. 156. P. 281–303. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00017-5
19. Romanovsky A.A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 292, No. 1. P. 37–46. DOI: 10.1152/ajpregu.00668.2006
20. Tan C.L., Knight Z.A. Regulation of body temperature by the nervous system // Neuron. 2018. Vol. 98, No. 1. P. 31–48. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.02.022
21. Werner J. System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation // Eur. J. Appl. Physiol. 2010. Vol. 109, No. 1. P. 13–25. DOI: 10.1007/s00421-009-1216-1
22. Zhao Z.D., Yang W.Z., Gao C., et al. A hypothalamic circuit that controls body temperature // Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114, No. 8. P. 2042–2047. DOI: 10.1073/pnas.1616255114

REFERENCES

1. Fiziologiya cheloveka i zhivotnykh. Ed. by V.Ya. Apchel, Yu.A. Darinskii, V.N. Golubev, et al. Moscow: Akademiya; 2011. (In Russ.)
2. Brin VB. Normal'naya fiziologiya: uchebnik. Ed. by B. I. Tkachenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
3. Dymnikova LP, Ivanov KP. Kolebaniya temperatury tela i temperaturnoi chuvstvitel'nosti gipotalamusa. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR*. 1969;55(3):295–300. (In Russ.)
4. Ivanov KP. Osnovy energetiki organizma. Pt. 1. Leningrad: Nauka; 1990. (In Russ.)
5. Ivanov KP. Sovremennye teoreticheskie i prakticheskie problemy gomeotermii i termoregulyatsii. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2006;92(5):578–592. (In Russ.)
6. Ivanov KP. Razvitie energetiki v evolyutsii zhivogo mira (etapy, chisla, postulaty). *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2010;46(2):167–175. (In Russ.)

7. Luchakov Yul, Shabanov PD. Teplovoi gomeostazis krolika v termoneutral'noi zone. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013;99(9):1089–1096. (In Russ.)
8. Luchakov Yul, Shabanov PD, Nesmeyanov AA, et al. Vliyanie sootnosheniya razmerov yadra i obolochki na teplovoi gomeostaz nekotorykh zhivotnykh. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2014;(1). (In Russ.) DOI: 10.12737/3862
9. Luchakov Yul. Perenos tepla v tkanyakh gomoiotermnogo organizma. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2017;3(1):39–45. DOI: 10.12737/article_59300a8b49e788.61178934
10. Savina MV. Mekhanizmy adaptatsii tkanevogo dykhaniya v evolyutsii pozvonochnykh. Saint Petersburg: Nauka; 1992. (In Russ.)
11. Boulant DA. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *J Appl Physiol*. 2006;100(4):1347–1354. DOI: 10.1152/jappphysiol.01064.2005
12. Fanger PO. Thermal comfort. Copenhagen: Danish Technical Press; 1970.
13. Griffin JD, Saper CB, Jack A, et al. Synaptic and morphological characteristics of temperature-sensitive and -insensitive rat hypothalamic neurons. *J. Physiol*. 2001;537(Pt 2):521–535.
14. Lichtenbelt WDM, Frijns AJH, Ooijen MJ, et al. Validation of an individualised model of human thermoregulation for predicting responses to cold air. *J Biometeorol*. 2007;51(3):169–179. DOI: 10.1007/s00484-006-0060-9
15. Madden CJ, Morrison SF. Central nervous system circuits that control body temperature. *Neurosci Lett*. 2019;696:225–232. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.027
16. Mekjavic IB, Eiken O. Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans. *J Appl Physiol*. 2006;100(6):2065–2072. DOI: 10.1152/jappphysiol.01118.2005
17. Morrison SF. Central neural control of thermoregulation and brown adipose. *Auton. Neurosci*. 2016;196:14–24. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.02.010
18. Morrison SF. Efferent neural pathways for the control of brown adipose tissue thermogenesis and shivering. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:281–303. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00017-5
19. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):37–46. DOI: 10.1152/ajpregu.00668.2006
20. Tan CL, Knight ZA. Regulation of body temperature by the nervous system. *Neuron*. 2018;98(1):31–48. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.02.022
21. Werner J. System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(1):13–25. DOI: 10.1007/s00421-009-1216-1
22. Zhao ZD, Yang WZ, Gao C, et al. A hypothalamic circuit that controls body temperature. *Natl Acad Sci USA*. 2017;114(8):2042–2047. DOI: 10.1073/pnas.1616255114

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Иванович Лучаков**, д-р биол. наук, научн. сотр.;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6;
e-mail: yluchakov@yandex.ru

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

AUTHORS' INFO

***Yury I. Luchakov**, Dr. Sci. (Biol.), researcher;
address: 6, Makarova emb., Saint Petersburg, 199034, Russia;
e-mail: yluchakov@yandex.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author