

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 13
VOLUME 13

ВЫПУСК 4
ISSUE 4

2022

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

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

**Журнал основан в 2000 году
в Санкт-Петербурге**

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

WorldCat

CyberLeninka

CrossRef

Dimensions

Google Scholar

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-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 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 6,5.

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 № 3-1879-IV. Подписано в печать 28.12.2022.

Дата выхода в свет 12.01.2023

Цена свободная.

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

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

Том 13 | Выпуск 4 | 2022

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия)

Алан Валерьевич Калугин, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>

Андрей Андреевич Лебедев, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7325-8027>

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Международный редакционный совет

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

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA)

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

Аширли 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»

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2022



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 13 | Issue 4 | 2022

QUARTERY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Izhevsk, Russia)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biol.) (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Smolensk, Russia)

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Med.) (Sochi, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7325-8027>

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

EDITORIAL COUNCIL

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

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA)

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Ashirali Z. Zurdinov, Academician of the Kyrgyz National Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Bryansk, Russia)

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Med.) (Smolensk, Russia)

Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Med.) (Irkutsk, Russia)

Varey 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

16+

© Eco-Vector, 2022



СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

А.А. Блаженко, А.А. Лебедев, Н.И. Тапильская, С.Н. Прошин, П.Д. Шабанов

Эффективность нуклеоспермата натрия для развития эмбрионов и личинок *Danio rerio* 59

В.В. Марышева, П.Д. Шабанов

Эффекты фуллерена C_{60} с антигипоксантами 65

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Т.А. Сергеева, Д.А. Качанов, Е.А. Белогурова, А.Б. Баталова, А.В. Павлыш

Перспективы использования бовгиалуронидазы азоксимера в постковидном периоде после тяжелого течения заболевания COVID-19 (клинический случай) 77

А.С. Радченко

Когнитивная стабильность человека в пожилом возрасте гарантируется его двигательной активностью в продолжение всей жизни 85

ИЗ ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ

П.Д. Шабанов

И.П. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 275-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии) 93

CONTENTS

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

A.A. Blazhenko, A.A. Lebedev, N.I. Tapilskaya, S.N. Proshin, P.D. Shabanov

Effectiveness of sodium nucleospermate for the development of embryos and larvae of *Danio rerio* 59

V.V. Marysheva, P.D. Shabanov

Effects of fullerene C₆₀ with antihypoxants 65

CLINICAL PHARMACOLOGY

T.A. Sergeeva, D.A. Kachanov, E.A. Belogurova, A.B. Batalova, A.V. Pavlysh

Prospects for the use of bovine hyaluronidase azoxymer in the post-COVID period after a severe COVID-19:

A clinical case 77

A.S. Radchenko

The cognitive stability of an elderly human is guaranteed by his lifelong motor activity 85

FROM THE HISTORY OF PHARMACOLOGY

P.D. Shabanov

I.P. Pavlov as an experimental pharmacologist (to the 275th anniversary of the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy) 93

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267455>

Научная статья

Эффективность нуклеоспермата натрия для развития эмбрионов и личинок *Danio rerio*

А.А. Блаженко¹, А.А. Лебедев¹, Н.И. Тапильская², С.Н. Прошин³, П.Д. Шабанов¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;³ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Развитие икринок и личинок *Danio rerio ex utero* и оптическая прозрачность их эмбрионов позволяет проводить визуальный анализ эмбрионов на разных стадиях развития и оценивать собственно органогенез.

Цель — оценка эффективности нуклеоспермата натрия в отношении выживаемости эмбрионов и личинок *Danio rerio*.

Материалы и методы. Исследование проводили на рыбах *Danio rerio* природного окраса. Для оценки эффективности нуклеоспермата натрия на выживаемость эмбрионов собранную икру в количестве 64 штук размещали в отдельных лунках. В эксперименте тестировали 3 концентрации нуклеоспермата натрия: 50 мкг (доза I), 1,3 мкг (доза II) и 0,0325 мкг (доза III) на лунку (200 мкл). Эксперимент проводили в течение 8 сут и оценивали следующие параметры: кровообращение, выход личинки из икринки и движение как эмбриона внутри икринки, так и появившейся личинки.

Результаты. На 1-е сутки в контроле кровообращение регистрировалось у всех эмбрионов, а движение определялось с частотой 21,4 %. При исследовании препарата в дозе I кровообращение у эмбрионов регистрировали с частотой 37,5 %, а движение — с частотой 6,25 %. При исследовании препарата в дозе II кровообращение выявлялось у всех эмбрионов, тогда как движение — с частотой 46,6 %. При исследовании препарата в дозе III кровообращение выявлялось у всех эмбрионов, движение — у 18,75 %. На 8-е сутки оценивали только активное передвижение личинки по экспериментальной лунке, так как все остальные показатели регистрировали у 100 % выживших эмбрионов. Эксперимент на 8-е сутки показал, что в контроле активно двигаются и удовлетворительно развиваются 37,5 % от первоначально взятых живых эмбрионов, при добавлении нуклеоспермата натрия в дозе I — 50 %, в дозе II — 81,25 %, в дозе III — 75 %.

Заключение. Наибольшую выживаемость личинок *Danio rerio* регистрировали после добавления нуклеоспермата натрия в среду в средней дозе — 1,3 мкг/200 мкл (6,5 мкг/мл, или 0,0065 % раствор).

Ключевые слова: нуклеоспермат натрия; Вирутер; эмбрионы и личинки *Danio rerio*; выживаемость.

Как цитировать:

Блаженко А.А., Лебедев А.А., Тапильская Н.И., Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Эффективность нуклеоспермата натрия для развития эмбрионов и личинок *Danio rerio* // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 4. С. 59–64. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267455>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267455>

Research Article

Effectiveness of sodium nucleospermate for the development of embryos and larvae of *Danio rerio*

A.A. Blazhenko¹, A.A. Lebedev¹, N.I. Tapilskaya², S.N. Proshin³, P.D. Shabanov¹¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;³ A.I. Herzen Russian State Pedagogic University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The development of eggs and larvae of *Danio rerio ex utero* and the optical transparency of their embryos allow visual analysis of embryos at different stages of development and evaluation of organogenesis.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of sodium nucleospermate to the survival of embryos and larvae of *Danio rerio*.

MATERIALS AND METHODS: The study used *Danio rerio* fish of natural color. To assess the effectiveness of sodium nucleospermate on embryo survival, 64 eggs were collected and placed in separate wells. Three concentrations of sodium nucleospermate were tested in the experiment: 50 µg (dose 1), 1.3 µg (dose 2), and 0.0325 µg (dose 3) per well (200 µL). The experiment was conducted for 8 days, and blood circulation, exit of the larva from the egg, movements of the embryo inside the egg, and movements of the emerging larva were evaluated.

RESULTS: On day 1 in the control group, blood circulation was recorded in all embryos, and movement was determined in 21.4%. With dose 1, the blood circulation in embryos was recorded at 37.5%, and movement was noted in 6.25%. With dose 2, blood circulation was detected in all embryos, while movement was noted in 46.6%. With dose 3, blood circulation was detected in all embryos, and movement was noted 18.75%. On day 8, only active movements of the larvae along the experimental hole were evaluated because all other parameters were recorded in 100% of the surviving embryos. The experiment on day 8 showed that in the control group, 37.5% of the initially taken living embryos actively move and develop satisfactorily with the addition of sodium nucleospermate at doses 50%, 81.25%, and 75%.

CONCLUSION: The highest survival rate of *Danio rerio* larvae was recorded after the addition of sodium nucleospermate to the medium at an average dose of 1.3 µg/200 µL (6.5 µg/mL, or 0.0065% solution).

Keywords: sodium nucleospermate; Viruter; embryos and larvae of *Danio rerio*; survival

To cite this article:

Blazhenko A.A., Lebedev A.A., Tapilskaya N.I., Proshin S.N., Shabanov P.D. The effectiveness of sodium nucleospermate for the development of embryos and larvae of *Danio rerio*. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(4):59–64. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267455>

Received: 05.09.2022

Accepted: 29.11.2022

Published: 28.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Danio rerio (Zebrafish) — это небольшая тропическая рыбка семейства карповых, обитающая в природе в прибрежных водах Индийского океана. К настоящему времени используется несколько хорошо изученных модельных объектов для определения влияния тех или иных генов на эмбриогенез, скрининга лекарственных препаратов и решения ряда других задач и проблем, стоящих перед медициной и биологией. Вместе с тем по сравнению с другими модельными объектами, такими как плодовая мушка *Drosophila melanogaster* и червь *Caenorhabditis elegans*, между геномом человека и рыбки Zebrafish установлена сильная консервативная связь. Это делает тропическую рыбку отличной моделью для изучения комплексных биологических процессов, например развитие нервной, сердечно-сосудистой и гемопоэтической систем, а также ангиогенеза, апоптоза и токсических эффектов различных факторов [5]. Кроме того, существует ряд практических преимуществ, позволяющих эффективно поддерживать популяцию рыбок и надежно регистрировать изменения, возникающие в эмбрионах и личинках. *Danio rerio* легко разводится: в результате каждого спаривания можно получить до 200 икринок. Кроме того, развитие *ex utero* и оптическая прозрачность эмбрионов в процессе эмбриогенеза позволяет делать визуальный анализ эмбрионов на разных стадиях развития и собственно органогенез [6].

К 24 ч после фертилизации уже начинает формироваться общий план строения тела и все клетки-прекурсоры и ткани мозга, глаз и сердце можно легко обнаружить с помощью рутинного светового микроскопа. Эмбриогенез завершается через 72 ч после фертилизации, а наиболее важные органы, включая сердечнососудистую систему, желудочно-кишечный тракт, печень и почки уже полностью формируются через 96 ч после оплодотворения. Считается, что такое стремительное развитие за 96 ч у *Danio rerio* соответствует 3-месячному развитию человеческого эмбриона [3]. К настоящему времени уже получены сотни генетических мутантов *Danio rerio*, фенотип которых напоминает и может быть клиническим эквивалентом заболеваний у человека. Получено также несколько химерных моделей с рецепторами и сигнальными молекулами человека. Гены, кодирующие определенные рецепторы и сигнальные молекулы, как правило, связаны с развитием сердечнососудистой патологии, заболеваниями кроветворной и нервной систем, миопатиями и миодистрофиями, что позволяет анализировать эффективность перспективных лекарственных препаратов [2, 4]. Иммунологическая и клиническая эффективность нуклеоспермата натрия (Вирутера) ранее была доказана для лечения пациенток с хроническим эндометритом. Нуклеоспермат натрия — это высокоочищенная фракция нуклеиновых кислот из клеток молок лососевых рыб и является индуктором системы врожденного иммунитета [1]. В связи

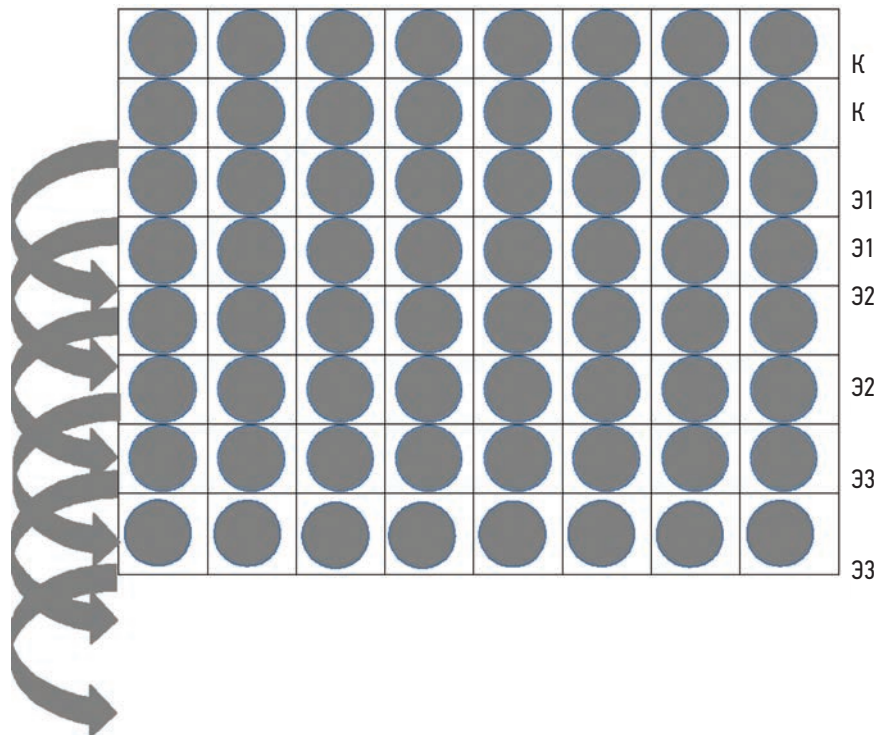


Рис. 1. Схема эксперимента: К — контроль; 31 — доза I нуклеоспермата натрия (50 мкг/200 мкл на лунку), 32 — доза II (1,3 мкг/200 мкл), 33 — доза III (0,0325 мкг/200 мкл). Лунки содержали ту же воду из резервуара, в котором получали икру. Температура воды в лунках +23 °C

Fig. 1. Scheme of the experiment: K — control; E1 — dose 1 of sodium nucleospermate (50 µg/200 µL per well); E2 — dose 2 (1.3 µg/200 µL); E3 — dose III (0.0325 µg/200 µL). The wells contained the same water from the reservoir in which the spawn was obtained. The water temperature in the wells was +23°C

с этим представляет несомненный интерес насколько нуклеоспермат натрия эффективен в повышении выживаемости эмбрионов.

Цель работы — оценка эффективности нуклеоспермата натрия (вирутера) в отношении выживаемости эмбрионов и личинок *Danio rerio*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на рыбках *Danio rerio* природного окраса ($n = 24$). Рыбок содержали в просторных аквариумах при температуре воды при $+21\text{ }^{\circ}\text{C}$ отдельно самок ($n = 12$) и самцов ($n = 12$) в течение 2 сут при стандартных компонентах грунта, стандартной аэрации и pH воды. Световой цикл составлял 9/15 ч. Кормили взрослых особей 1 р/сут в 14:00, содержали на стандартном рационе. Далее через 2 сут самцов и самок в соотношении 4:3 пересаживали в один аквариум с водой температуры $+23\text{ }^{\circ}\text{C}$, на дне аквариума была расположена стандартная сетка для нереста. Рацион кормления оставался стандартным. Через 1 сут в утренние часы самки начинали нерест. Через 3–4 ч после начала нереста рыбок аккуратно вылавливали из аквариума, сетку осторожно промывали в этом же резервуаре и со дна индивидуально микропипеткой собирали каждую икринку. Для оценки эффективности нуклеоспермата натрия в отношении выживаемости эмбрионов данного вида собранную икру в количестве 64 штук разместили в отдельных лунках, исходя из следующей схемы (рис. 1). Использовали 3 дозы нуклеоспермата натрия: 31 — доза I нуклеоспермата натрия (50 мкг/200 мкл на лунку), 32 — доза II (1,3 мкг/200 мкл), 33 — доза III (0,0325 мкг/200 мкл). Эксперимент проводили в течение 8 сут и оценивали следующие параметры: кровообращение, выход личинки из икринки, движение эбриона внутри икринки, движение появившейся личинки. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия χ^2 при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали результаты исследования, на 1-е сутки в контроле кровообращение регистрировали у всех эмбрионов, а движение — лишь у 21,4 % (рис. 2). При исследовании нуклеоспермата натрия в дозе I кровообращение у эмбрионов регистрировали с частотой 37,5 %, а движение — с частотой 6,25 %. При исследовании нуклеоспермата натрия в дозе II кровообращение выявляли у всех эмбрионов, тогда как движение — только у 46,6 %. При исследовании препарата в дозе III кровообращение зафиксировано у всех эмбрионов, движение — у 18,75 %. На 3-и сутки добавляли новый параметр оценки жизнедеятельности эмбрионов (в некоторых случаях уже личинок *Danio rerio*) — появление на свет личинки, параметр «движение» оценивали по передвижению личинки по экспериментальной лунке, а не внутри икринки (рис. 3, 4). В контроле кровообращение зарегистрировано у 87,5 % эмбрионов, движения не наблюдали, появилось на свет 87,5 % личинок. При исследовании препарата в дозе I кровообращение определялось у 87,5 % эмбрионов, движения не наблюдали, на свет появилось 81,25 % личинок. При исследовании препарата в дозе II кровообращение наблюдали у 93,75 % эмбрионов, движение отсутствовало, на свет появилось 93,75 % личинок. При исследовании препарата в дозе III кровообращение наблюдали у 81,25 % эмбрионов, движение — у 37,5 %, на свет появилось 81,25 % личинок. Эксперимент на 4-е сутки показал, что в контроле кровообращение, движение и появление на свет были у 87,5 % эмбрионов. При исследовании препарата в дозе I кровообращение и движение регистрировали у 93,75 % эмбрионов, появление на свет — у 18,75 %. При исследовании препарата в дозе II все параметры составляли 93,75 %. При исследовании препарата в дозе III все параметры соответствовали 81,25 %. На 7-е сутки исследования все три параметра в каждой дозе сравнивали свое значение: контроль — 87,5 % кровообращение, движение, появление на свет, доза I — 81,25 %, доза II — 93,75 %,

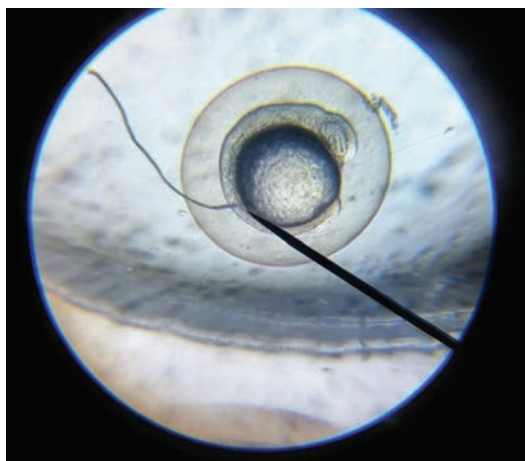


Рис. 2. Эмбрион *Danio rerio*. Первые сутки эксперимента
Fig. 2. *Danio rerio* embryo: day 1 of the experiment

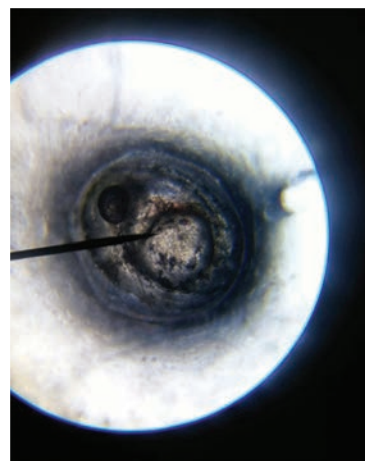


Рис. 3. Эмбрион *Danio rerio*. Третьи сутки эксперимента
Fig. 3. *Danio rerio* embryo: day 3 of the experiment

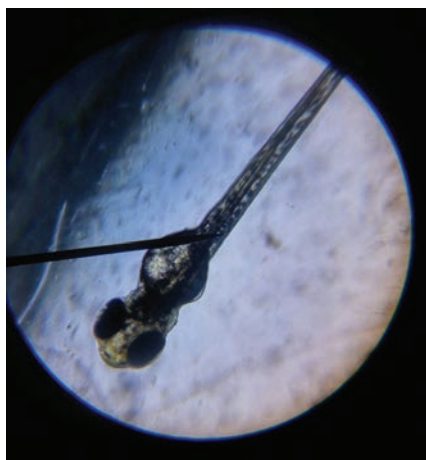


Рис. 4. Личинка *Danio rerio*. Третьи сутки эксперимента
Fig. 4. *Danio rerio* larva: day 3 of the experiment

доза III — 75 %. На 8-е сутки оценивали только активное передвижение личинки по экспериментальной лунке, так как все остальные показатели составляли 100 % для выживших эмбрионов. Эксперимент на 8-е сутки показал, что в контроле активно двигаются и удовлетворительно развиваются 37,5 % первоначально взятых живых эмбрионов, при введении нуклеоспермата натрия в дозе I — 50 %, в дозе II — 81,25 %, в дозе III — 75 % (рис. 5).

На основании полученных данных можно предположить, что нуклеоспермат натрия в указанной дозе (экспериментальная группа 32) наиболее оптимально активизирует систему врожденного иммунитета *Danio rerio*, вызывая развитие комплекса регулируемых цитокинами провоспалительных и противовоспалительных сигналов, нужных для завершения воспаления реакций, что способствует более эффективному развитию эмбрионов и личинок рыбки [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная модель может рассматриваться как перспективная для исследования адекватной индукции противовоспалительных цитокинов и поддержания баланса между секретируемыми про- и антипролиферативными цитокинами на этапе имплантации эмбриона и ранних этапов беременности у человека, а нуклеоспермат натрия как препарат выбора в коррекции бесплодия и привычного невынашивания беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Семенова И.В., и др. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бес-

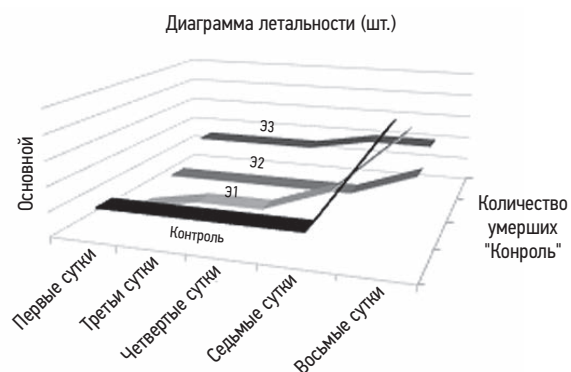


Рис. 5. Выживаемость эмбрионов и личинок *Danio rerio* в разные сроки эксперимента при использовании разных доз нуклеоспермата натрия. 31, 32, 33 — номер экспериментальной группы
Fig. 5. Survival of *Danio rerio* embryos and larvae at different times of the experiment when using different doses of sodium nucleospermate

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.А. Блаженко, А.А. Лебедев, Н.И. Тапильская — написание статьи, анализ данных; С.Н. Прошин, П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

плодием и папилломавирусной инфекцией // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76, № 3. С. 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30

2. Alunni A., Bally-Cuif L. A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates // *Development*. 2016. Vol. 143, No. 5. P. 741–753. DOI: 10.1242/dev.122796
3. Lossi L., D'Angelo L., de Girolamo P., Merighi A. Anatomical features for an adequate choice of experimental animal model in biomedicine: II. Small laboratory rodents, rabbit, and pig // *Ann Anat - Anatomischer Anzeiger*. 2015. Vol. 204. P. 11–28. DOI: 10.1016/j.aanat.2015.10.002
4. Drummond B.E., Wingert R.A. Insights into kidney stem cell development and regeneration using zebrafish // *World J Stem Cells*. 2016. Vol. 8, No. 2. P. 22–31. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i2.22

REFERENCES

8. Proshin SN, Glushakov RI, Semenova IV, et al. Clinical and immunological efficiency of sodium nucleospermate in treating chronic endometritis and infertility complicated by hpv infection. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;76(3):27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30
9. Alunni A., Bally-Cuif L. A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates. *Development*. 2016;143(5):741–753. DOI: 10.1242/dev.122796
10. Lossi L., D'Angelo L., de Girolamo P., Merighi A. Anatomical features for an adequate choice of experimental animal model in biomedicine: II. Small laboratory rodents, rabbit, and pig. *Ann Anat - Anatomischer Anzeiger*. 2015;204:11–28. DOI: 10.1016/j.aanat.2015.10.002

ОБ АВТОРАХ

***Александра Александровна Блаженко**, мл. науч. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; Россия, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-0991>; eLibrary SPIN: 8762-3604. E-mail: alexandra.blazhenko@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Наталья Игоревна Тапильская, д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Сергей Николаевич Прошин, д-р мед. наук, профессор кафедры медико-валеологических дисциплин Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 2978-4545. E-mail: psnjsn@mail.ru

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

5. Goldstein B., King N. The Future of Cell Biology: Emerging Model Organisms // *Trends Cell Biol*. 2016. Vol. 26, No. 11. P. 818–824. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.08.005
6. Matthews M., Trevarrow B., Matthews J. A virtual tour of the Guide for zebrafish Users // *Lab animal*. 2002. Vol. 31, No. 3. P. 34–40. DOI: 10.1038/5000140
7. Wiegertjes G.F., Wentzel A.S., Spaink H.P., et al. Polarization of immune responses in fish: The 'macrophages first' point of view // *Mol Immunol*. 2016. Vol. 69. P. 146–156. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.026

11. Drummond BE, Wingert RA. Insights into kidney stem cell development and regeneration using zebrafish. *World J Stem Cells*. 2016;8(2):22–31. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i2.22
12. Goldstein B, King N. The Future of Cell Biology: Emerging Model Organisms. *Trends Cell Biol*. 2016;26(11):818–824. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.08.005
13. Matthews M, Trevarrow B, Matthews J. A virtual tour of the Guide for zebrafish Users. *Lab animal*. 2002;31(3):34–40. DOI: 10.1038/5000140
14. Wiegertjes GF, Wentzel AS, Spaink HP, et al. Polarization of immune responses in fish: The 'macrophages first' point of view. *Mol Immunol*. 2016;69:146–156. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.026

AUTHORS INFO

***Alexandra A. Blazhenko**, junior research associate, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8079-0991>; eLibrary SPIN: 8762-3604. E-mail: alexandra.blazhenko@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. Biol. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Natalia I. Tapilskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Lab. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Sergei N. Proshin, Dr. Med. Sci., professor, Department of Medicine and Valeology, A.I. Herzen Russian State Pedagogic University; Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 2978-4545. E-mail: psnjsn@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.717.61.004.17.616-003

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267507>

Научная статья

Эффекты фуллерена C_{60} с антигипоксантами

В.В. Марышева, П.Д. Шабанов

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

Актуальность. Совершенствование лекарственных средств часто осуществляется при помощи химических модификаций, обеспечивающих улучшение рецепторного действия или транспорта лекарств к своим тканям-мишеням.

Цель — исследовать влияние комбинаций фуллерена C_{60} с амтизолом, 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индолом, Метапротом, основанием Метапрота и рутином на антигипоксическую активность в модели острой гипоксии с гиперкапнией.

Материалы и методы. Для работы отобраны несколько соединений, имеющих моно-, би- и трициклическое строение, которые исследовали отдельно или с добавлением фуллерена C_{60} . Все соединения, кроме рутина, синтезированы на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, содержат активные аминогруппы, а также атомы азота и серы в циклах: амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол), ВМ-606 (2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол), Метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромида моногидрат) и основание Метапрота. Всем соединениям присуща антигипоксическая активность. Гипобарическую гипоксию моделировали в проточной барокамере «поднятием» животных на высоту 10 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией в течение 60 мин. Препараты вводили внутривентрально за 60 мин до эксперимента. Оценку защитного действия изучали по средней продолжительности жизни на высоте. Гипоксию с гиперкапнией исследовали на белых мышах-самцах весом 20–22 г, их помещали в стеклянные банки объемом 200 мл с герметичными крышками, которые опускали под воду во избежание подсоса воздуха. Исследуемые препараты и их комплексы с фуллереном в виде тонкой суспензии с твином-80 вводили за 10 мин до гипоксии внутривентрально и регистрировали время жизни животных.

Результаты. Показано, что образование комплекса и его свойства зависят от возможности образования донорно-акцепторной связи между препаратом и фуллереном. Увеличение биодоступности амтизола в виде комплекса с фуллереном C_{60} на 40 % повышало антигипоксическую активность смеси. Впервые получены динамические кривые активности амтизола и 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индола в зависимости от времени в модели гиперкапнической гипоксии.

Заключение. Фуллерен C_{60} усиливает антигипоксическую активность исследованных соединений, по-видимому, благодаря повышению биодоступности антигипоксанта, вызванного микропорированием мембран тканей за счет действия фуллерена C_{60} .

Ключевые слова: фуллерен C_{60} ; антигипоксанта; амтизол; 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол; Метапрот; основание Метапрота; рутин; гипоксия с гиперкапнией; биодоступность.

Как цитировать:

Марышева В.В., Шабанов П.Д. Эффекты фуллерена C_{60} с антигипоксантами // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 4. С. 65–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267507>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267507>

Research Article

Effects of fullerene C₆₀ with antihypoxants

Vera V. Marysheva, Petr D. Shabanov

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Drug improvement is often carried out with the help of chemical modifications that improve the receptor action or transport of drugs to their target tissues.

AIM: The aim of this study was to investigate the effect of combinations of C₆₀ fullerene with amtizol, 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole, metaprot, metaprot base, and rutin on antihypoxic activities in a model of acute hypoxia with hypercapnia.

MATERIALS AND METHODS: Several compounds with mono-, bi-, and tricyclic structures were examined separately or combined with C₆₀ fullerene. All compounds, except for rutin, were synthesized at the Department of Pharmacology of the S.M. Kirov Military Medical Academy and contain active amino groups, nitrogen, and sulfur atoms in the cycles: amtizol (3,5-diamino-1,2,4-thiadiazole), VM-606 (2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole), Metaprot (2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide monohydrate), and Metaprot base. All compounds demonstrated antihypoxic activity. Hypobaric hypoxia was simulated in a flow pressure chamber by “lifting” animals to a height of 10,000 m at a speed of 50 m/s and exposure for 60 min. The preparations were administered intraperitoneally 60 min before the experiment. The protective effect was evaluated by the average life expectancy at altitude. Hypoxia with hypercapnia was assessed on male white mice weighing 20–22 g, which were placed in 200 mL glass jars with hermetic lids, which were lowered under water to prevent air leakage. The studied preparations and their complexes with fullerene in the form of a thin suspension with Tween-80 were administered intraperitoneally min before hypoxia. The lifespan of the animals was recorded.

RESULTS: The formation of the complex and its properties depend on the development of a donor–acceptor bond between the drug and fullerene. An increase in the bioavailability of amtizol in the form of a complex with C₆₀ fullerene increased the antihypoxic activity of the mixture by 40%. For the first time, dynamic curves of the activities of amtizol and 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole depending on time were obtained in a model of hypercapnic hypoxia.

CONCLUSION: Fullerene C₆₀ enhances the antihypoxic activity of the studied compounds due to an increase in the bioavailability of the antihypoxant caused by the microporation of tissue membranes due to the action of fullerene C₆₀.

Keywords: C₆₀ fullerene; antihypoxants; amtizol; 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole; Metaprot; Metaprot base; rutin; hypoxia with hypercapnia; bioavailability.

To cite this article:

Marysheva VV, Shabanov PD. Effects of fullerene C₆₀ with antihypoxants. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(4):65–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267507>

Received: 15.10.2022

Accepted: 22.11.2022

Published: 28.12.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Совершенствование лекарственных средств часто осуществляется при помощи химических модификаций, обеспечивающих улучшение рецепторного действия или транспорта лекарств к тканям-мишеням. В последнее время все больше работ посвящено поиску не только ковалентных модификаций лекарств, требующих рутинного синтеза, но и нековалентных модификаций, предусматривающих создание комплексов лекарств с полимерами, наночастицами и другими веществами-носителями. При этом важнейшей задачей становится достижение неизменности транспортируемого лекарства, его фармакологических и биохимических свойств.

Идея данной работы состоит в том, чтобы использовать фуллерен C_{60} в качестве нековалентного модификатора лекарственных соединений. При таком подходе автоматически предотвращается возможность какого-либо необратимого изменения лекарственного соединения, приводящего к утрате его свойств.

Фуллерены ведут себя как электронакцепторные полиалкены и в основном удовлетворяют парадигмам органической химии [13], но все же их следует рассматривать как особый класс органических молекул [11].

Несмотря на большое количество атомов, молекулы фуллеренов компактны (рис. 1). Диаметр молекулы C_{60} , представляющей собой сферу, равен 0,714 нм, что сравнимо с размерами обычных органических молекул и меньше, нежели размеры сложных органических молекул. Отсюда следует, что по своим размерам фуллерены вполне совместимы с обычными биологическими мишенями [11].

Известно, что для любого лекарственного вещества наиболее важными характеристиками являются эффективность и избирательность фармакологического действия. При рекомендации к практическому применению учитываются такое его свойство, как токсичность, и фармакокинетические параметры: абсорбция (всасывание), распределение, метаболизм и выведение, обозначаемые аббревиатурой ADME (absorbance, distribution, metabolism, extinction).

Фуллерен — высокоактивное соединение с системой из 60 несопряженных π -электронов, что делает факт его взаимодействия с лекарственными веществами любой природы практически не требующим обоснования.

Фуллерены могут оказывать в биологических системах как антиоксидантное действие, улавливая активные формы кислорода (АФК), так и окислительное, придавая фуллерену фотосенсибилизирующие свойства. Обладающие мембранотропным действием липофильные молекулы фуллеренов взаимодействуют с различными биологическими структурами и могут изменять функции этих структур, увеличивая липофильность активной молекулы (аминокислот, нуклеиновых кислот, белков и др.) [3].



Рис. 1. Молекула фуллерена C_{60}

Fig. 1. C_{60} fullerene molecule

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самых разнообразных патологий. Она приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая.

Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации является пионером в разработке антигипоксантов не только в нашей стране, но и в мире. Еще в 1960-х годах под руководством профессора В.М. Виноградова были созданы первые антигипоксанты, в том числе амтизол [7]. Позже были синтезированы многие другие соединения аминотиолового ряда, перспективные для применения в качестве антигипоксантов и используемые в медицинской практике, например Метепрот (Бемитил). Четко установлено положительное поливалентное влияние этих соединений на энергетику клетки. Проникая в митохондрии, эти препараты стабилизируют митохондриальные мембраны, уменьшают угнетение дегидрогеназ цикла Кребса, предотвращают разобщение окисления и фосфорилирования, увеличивая тем самым продукцию АТФ на единицу потребляемого дефицитного кислорода. Активируя продукцию энергии в процессе гликолиза, рассматриваемые антигипоксанты не только не усугубляют метаболический ацидоз при гипоксии, но, напротив, ослабляют его проявления и обеспечивают восстановление углеводных источников энергии. Некоторое значение в их антигипоксическом эффекте может иметь и способность этих препаратов тормозить определенные энергопотребляющие процессы, не играющие решающей роли в поддержании жизнеспособности клетки при критической гипоксии [10].

Известно, что фуллерен является хорошим акцептором электронов [17] и, соответственно, склонен к взаимодействию с соединениями — донорами электронов, в частности с веществами, содержащими аминогруппы [13]. К таким веществам относится большинство представителей аминотиоловых антигипоксантов.

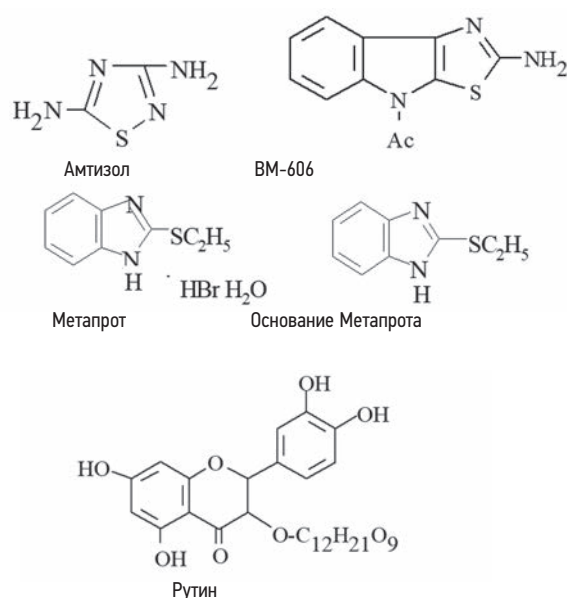


Рис. 2. Структурные формулы исследованных препаратов

Fig. 2. Structural formulas of the studied preparations

Для настоящей работы нами были отобраны несколько соединений, имеющих моно-, би- и трициклическое строение; их структурные формулы приведены на рис. 2. Все соединения, кроме рутина, синтезированы на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, содержат активные аминогруппы, а также атомы азота и серы в циклах: амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол), BM-606 (2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол), Метапрот (2-этилтиобензимидазол гидробромид гидрат) и основание Метапрота. Всем соединениям присуща антигипоксическая активность. Амтизол в 1990-е годы считался эталонным антигипоксантом [9], к сожалению, его внедрение в медицинскую практику застопорилось на уровне промышленного апробирования из-за экономических причин. BM-606 представляет собой оригинальное соединение, превосходящее амтизол по ряду антигипоксических активностей и обладающее также комплексом фармакологически полезных свойств [8]. Антигипоксические свойства Метапрота близки к таковым у амтизола, хотя несколько уступают ему.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармакологические исследования выполнены на 493 беспородных мышах-самцах массой 20–22 г, полученных из питомника «Рапполово». Содержание и уход за животными осуществлялись в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (ГОСТ 33044-2014). Животные содержались в условиях конвенционального вивария кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Исследуемые препараты имеют различную растворимость в воде: амтизол и Метапрот гидрофильны, BM-606, основание Метапрота, рутин и фуллерен C_{60} — гидрофобны.

По этой причине в случае использования гидрофобных препаратов или композиций для возможности проведения биологических экспериментов они применялись в виде тонких суспензий препаратов с твином-80.

Спектроскопия. Снимали инфракрасные (ИК) спектры чистых веществ: фуллерена, амтизола, BM-606, а также смесей фуллерена с означенными лекарственными препаратами. Пробы подготавливали основным и наиболее универсальным способом, который применим и для наших объектов исследования, — прессования таблеток с галогенидами щелочных металлов, в частности с хлоридом натрия (NaCl). В агатовой ступке тщательно перемешивали исследуемый образец в порошкообразном виде и порошок NaCl. После смесь прессовалась в пресс-форме, в результате чего получалась прозрачная или полупрозрачная таблетка, которую помещали в спектрометр. Исследуемые образцы перед измерениями просушивали в духовом шкафу при температуре 60 °С, которая не оказывала разрушительного воздействия на исследуемые вещества, а во время непосредственного эксперимента пробы продували при комнатной температуре во избежание получения на спектре широких полос адсорбированной воды в областях 3450 и 1630 см^{-1} . Экспериментально было подобрано оптимальное соотношение проб фуллерена, амтизола и BM-606 в порошке NaCl, оно составляло по весу 1,4 %. При приготовлении одной таблетки использовали 250 мг NaCl и, соответственно, 3,5 мг исследуемого вещества или смеси веществ [1].

Спектры смесей лекарственных веществ с фуллереном измеряли в том же диапазоне: 400–4000 см^{-1} . Основные параметры измерений, устанавливаемые на приборе Specord-80, — ширина щели и время интегрирования. Ширина щели определялась равной 12, это значение подобрано экспериментально как оптимальное для измерений образцов, приготовленных по использованной нами методике.

Обзорные спектры, к которым относятся спектры чистых веществ, снимались с временем интегрирования, равным 0,5 с. Для смесей лекарственных препаратов с фуллереном время интегрирования составляло 1 с, а также было запрограммировано накопление спектральных данных, то есть некоторое количество повторных измерений, которые позволяют получить итоговый спектр с минимальным уровнем шумов.

Полученные с помощью спектрометров данные обрабатывали с использованием пакета Origin 7.0 (Origin Lab, США).

Гипобарическая гипоксия. Гипобарическую гипоксию моделировали в проточной барокамере «поднятием» животных на высоту 10 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией в течение 60 мин. Препараты вводили внутривенно за 60 мин до эксперимента. Оценку защитного действия изучали по средней продолжительности жизни и по выживаемости белых беспородных мышей самцов массой 20–22 г после гипоксического эпизода в сравнении

с контролем. Контролем служил 0,9 % раствор натрия хлорида. В каждой группе находилось от 6 до 8 мышей.

Гиперкапническая гипоксия. Гипоксию с гиперкапнией [12] исследовали на белых беспородных мышках-самцах массой 20–22 г. Животных помещали в стеклянные банки объемом 200 мл с герметичными крышками, которые опускали под воду во избежание подсоса воздуха. Исследуемые препараты и их комплексы с фуллереном в виде тонкой суспензии с твином-80 вводили перед гипоксией внутривенно, в случае амтизола, Метапрота использовали водный раствор. Регистрировали время жизни животных. Контролем служил 0,9% раствор натрия хлорида. Эксперименты проводили через 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 мин и спустя 1 сут после введения препаратов и регистрировали продолжительность жизни животных после помещения в стеклянную банку. В каждой экспериментальной группе находилось по 7–9 особей.

Амтизол и BM-606 сравнивали в эквимольных дозах, которые были подобраны ранее [6]. Для Метапрота доза для антигипоксических исследований была известна [15], основание Метапрота и рутин сравнивали в эквимольных дозах с Метапротом. Фуллерен C₆₀ использовали в эквимольной дозе к препарату (табл. 1). В работе использовали фуллерен C₆₀, предоставленный ЗАО «ИЛИП» (Санкт-Петербург, Россия), сертификат качества приведен в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранный диапазон волновых чисел в измерениях ИК-спектров 4000–400 см⁻¹ полностью соответствовал поставленным задачам. Известно, что амтизол имеет 16 характеристических полос на 3429, 3303, 3205, 3125, 1636, 1554, 1530, 1417, 1309, 1132, 1111, 1023, 840, 710, 590, 480 см⁻¹ [14].

Благодаря высокой симметрии для молекулы C₆₀ характерны 46 нормальных колебаний, из которых 4 являются активными в ИК-спектрах, что нашло подтверждение в полученных нами данных. ИК-спектр фуллерена C₆₀ содержит все характеристические полосы в области «отпечатков пальцев» (1500–500 см⁻¹): 1429, 1182, 576, 527 см⁻¹ [5].

Как видно на рис. 3, ИК-спектры амтизола и фуллерена имеют значимые различия как по положению характеристических полос, так и по их относительной интенсивности. На результирующем спектре смеси 2 (фуллерена и амтизола) компонентов явно виден сдвиг полос в область более низких волновых чисел, а также их видоизменение.

Достаточно явно видна сильная деформация характеристических полос амтизола в области 1100–700 см⁻¹, что соответствует поглощению колебаний атомов азота в кольце молекулы. Также наблюдается исчезновение характеристических полос в области маленьких волновых чисел, где поглощаются колебания свободных аминогрупп. Значительное изменение положения и формы

Таблица 1. Дозы исследованных препаратов

Table 1. Doses of studied drugs

Препарат	Доза, мг/кг
Амтизол	25
BM-606	50
Фуллерен	156
Смесь амтизола и фуллерена	25/156
Смесь BM-606 и фуллерена	50/156
Метапрот	50
Основание Метапрота	32
Рутин	110
Смесь Метапрота и фуллерена	50/130
Смесь основания Метапрота и фуллерена	32/130
Смесь рутина и фуллерена	110/130

Таблица 2. Сертификат качества на порошок фуллерена C₆₀

Table 2. Quality certificate for C₆₀ fullerene powder

Продукт	Фуллерен C ₆₀ , мас. %
Чистота	>99,5
Примеси:	
растворители (о-ксилен)	<0,05
фуллерен C ₇₀	<0,2
Высокие фуллерены	<0,1
Эпоксиды	<0,1

определенных характеристических полос означает ограничение свободы колебаний соответствующих групп атомов, это, в свою очередь, означает, что во взаимодействии молекулы амтизола с фуллереном задействованы именно они.

Разная высота спектров, скорее всего, вызвана различиями между приготовленными для каждого из измерений таблетками. К особенностям измерений также относится и образование «пьедестала» в области волновых чисел от 400 до 600 см⁻¹. С учетом этих условий можно заключить, что добавление фуллерена C₆₀ к амтизолу не является индифферентным и между ними имеется достаточно значимое взаимодействие, которое нашло отражение в итоговом спектре.

На рис. 4 приведен ИК-спектр препарата BM-606, комбинации BM-606 с фуллереном и фуллерена C₆₀ в таблетках NaCl. В области «отпечатков пальцев» отсутствуют значимые различия между спектрами препарата и его смеси с фуллереном, однако на интервале волновых чисел 4000–3000 см⁻¹ видны существенные изменения характеристических полос BM-606 в спектре его смеси с фуллереном. Наблюдается их заметное расширение, а также изменение относительной высоты. В данной области значений волновых чисел поглощают колебания конденсированных колец BM-606 (см. рис. 2). Все характеристические полосы от 4000 до 3000 см⁻¹ отражают различные комбинации колебаний молекулы BM-606, которые затрагивают ароматические кольца.

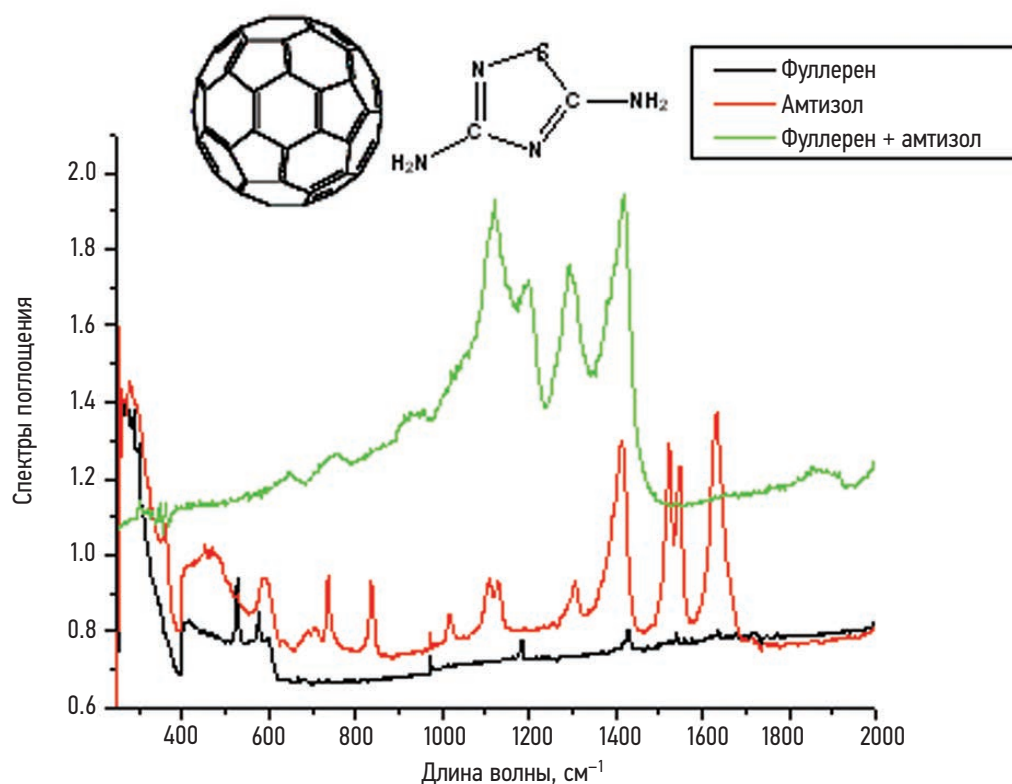


Рис. 3. Инфракрасные спектры амтизола, фуллерена C₆₀ и их смеси в таблетках хлорида натрия

Fig. 3. Infrared spectra of amtiizol, C₆₀ fullerene, and their mixture in sodium chloride tablets

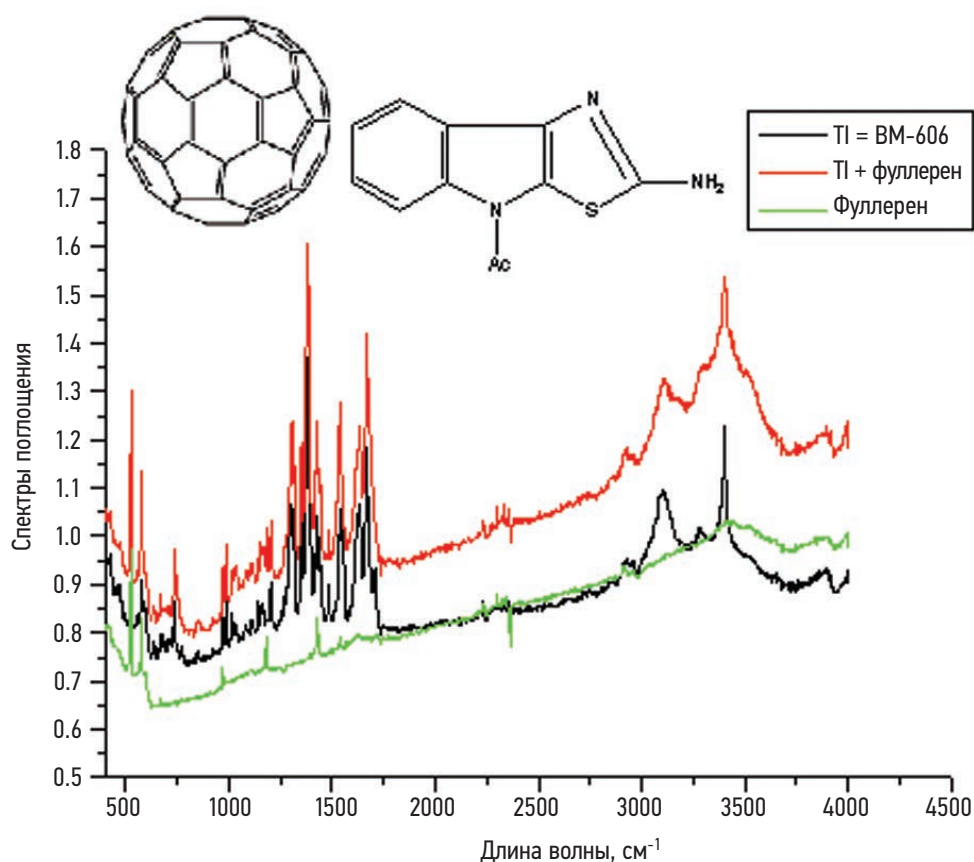


Рис. 4. Инфракрасные спектры ВМ-606, фуллерена C₆₀ и их смеси в таблетках хлорида натрия

Fig. 4. Infrared spectra of VM-606, C₆₀ fullerene, and their mixture in sodium chloride tablets

Полученные с помощью спектроскопии данные позволяют заключить, что между изучаемыми препаратами и фуллереном имеет место значительное взаимодействие, которое не ведет к образованию ковалентных комплексов, однако является достаточно существенным, чтобы его можно было обнаружить на спектрометре.

Характеристические полосы чистых лекарственных средств, которые изменяются в спектре их смеси с фуллереном, отражают те или иные колебания ароматических колец, включающих как атомы углерода, так и атомы азота или серы, а также свободных аминогрупп. Известно, что перечисленные элементы молекулы являются хорошими донорами электронов, в свою очередь фуллерен обладает в основном свойствами акцептора *n*- и *p*-электронов. Следовательно, полученные результаты показывают,

что между исследуемыми лекарственными соединениями и фуллеренами существуют взаимодействия.

Фуллерены, являясь *n*- и *p*-акцепторами, могут образовывать различные нековалентные соединения донорно-акцепторного типа, существующие за счет слабых, по сравнению с обычными ковалентными химическими связями, вандерваальсовых взаимодействий и переноса заряда с донора на акцептор. Перенос заряда играет очень важную роль и обуславливает появление качественно новых физико-химических свойств полученных соединений, что мы и собирались проверить в опытах на животных.

Исследование антигипоксической активности амтизола, ВМ-606, их смесей с фуллереном и самого фуллерена в модели гиперкапнической гипоксии в различные временные отрезки (5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 мин и спустя

Таблица 3. Продолжительность жизни мышей в модели гиперкапнической гипоксии через различные временные значения от введения препаратов и их ассоциатов с фуллереном (*M + m*)

Table 3. Life expectancy of hypercapnic hypoxia mouse model through various time values from the administration of drugs and their combinations with fullerene (*M + m*)

Группа (интервал после введения)	Контроль	А	А + Ф	ВМ-606	ВМ-606 + Ф	Ф
5 мин	18,89 ± 3,60	28,83 ± 5,59	29,43 ± 4,86	26,35 ± 4,95	34,89 ± 8,67	19,73 ± 1,73
15 мин	22,97 ± 2,22	33,13 ± 5,10	30,25 ± 4,56	40,91 ± 7,15*	42,89 ± 7,02*	24,29 ± 5,31
30 мин	18,45 ± 2,73	26,02 ± 3,14	32,41 ± 5,78*	29,81 ± 7,66	—	23,51 ± 4,62
45 мин	24,14 ± 4,41	32,34 ± 6,02	29,83 ± 4,70	42,25 ± 8,55	39,85 ± 10,52	28,75 ± 4,84
60 мин	21,04 ± 3,73	32,57 ± 9,85	28,79 ± 6,16	40,66 ± 7,22*	39,26 ± 6,19*	20,13 ± 3,17
90 мин	20,16 ± 3,34	28,10 ± 4,72	33,67 ± 7,88	46,86 ± 11,51*	36,59 ± 8,22	25,05 ± 3,55
120 мин	19,58 ± 3,32	23,95 ± 3,93	29,72 ± 13,27	30,81 ± 9,65	29,17 ± 15,78	—
240 мин	19,58 ± 3,32	22,65 ± 4,69	22,91 ± 2,63	20,97 ± 4,34	24,00 ± 4,69	—
24 ч	19,58 ± 3,32	22,43 ± 2,07	20,12 ± 2,56	21,38 ± 2,94	21,37 ± 4,07	—

Примечание. А — амтизол; Ф — фуллерен; ВМ-606 — производное тиазолиндола; А + Ф — смесь амтизола и фуллерена; ВМ-606 + Ф — смесь ВМ-606 с фуллереном; «—» — данные отсутствуют. **p* < 0,05 по отношению к контролю.

Note. A — amtilzol; F — fullerene; VM-606 — thiazolindole derivative; A + F — mixture of amtilzol and fullerene; VM-606 + F — mixture of VM-606 with fullerene; “—” — no data. **p* < 0.05 relative to the control group.

Таблица 4. Увеличение продолжительности жизни (в %) в исследуемых группах по отношению к контролю

Table 4. Increase in life expectancy (%) in the studied groups relative to the control group

Группа (интервал после введения)	Контроль	А	А + Ф	ВМ-606	ВМ-606 + Ф	Ф
5 мин	100	153	156	139	185	104
15 мин	100	144	132	178*	187*	106
30 мин	100	141	175*	162	—	127
45 мин	100	134	124	176	165	119
60 мин	100	155	142	193*	187	96
90 мин	100	139	167	232*	181	124
120 мин	100	122	152	157	149	—
240 мин	100	116	117	107	123	—
24 ч	100	115	103	109	109	—

Примечание. А — амтизол; Ф — фуллерен; ВМ-606 — производное тиазолиндола; А + Ф — смесь амтизола и фуллерена; ВМ-606 + Ф — смесь ВМ-606 с фуллереном; «—» — данные отсутствуют. **p* < 0,05 по отношению к контролю.

Note. A — amtilzol; F — fullerene; VM-606 — thiazolindole derivative; A + F — mixture of amtilzol and fullerene; VM-606 + F — mixture of VM-606 with fullerene; “—” — no data. **p* < 0.05 relative to the control group.

24 ч) позволило нам подробно изучить кинетику препаратов и их комбинаций с фуллереном.

Результаты опытов по определению антигипоксической активности представлены в табл. 3, где указаны среднее время жизни мышей в условиях гипоксии для каждой из исследуемых групп. Количество животных в опытных группах от 7 до 9 особей.

В табл. 4 представлены экспериментальные данные, сходные со значениями из табл. 3, но выраженные в виде долевого соотношения (в процентах) по отношению к контролю.

По данным табл. 4 для амтизола и его эквимольной смеси с фуллереном построены динамические графики по изменению активности препаратов от 5 до 240 мин после внутрибрюшинного введения, которые приведены на рис. 5.

Временная динамическая кривая амтизола (А) представляет собой кривую с двумя максимумами (точки 5 и 60 мин) и плато (15–30 мин), минимум при 45 мин. После 60 мин начинается падение активности препарата до 120 мин и далее после 240 мин сохраняется фоновая активность 15–16 %, которая регистрируется через сутки после введения.

Динамическая кривая для эквимольной смеси амтизола и фуллерена (А+Ф) состоит из 3 максимумов в точках 5, 30 и 90 мин, по своим величинам превосходящих и фуллерен и амтизол. Очевидно появление у гибридного препарата большого максимума активности для точки 30 мин,

смещение максимума для амтизола при 60 мин до 90 мин с увеличением роста активности. Для точек 30 и 90 мин можно говорить не просто о суммировании эффектов амтизола и фуллерена, а об их превышении.

Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии эффекта прямого сложения активностей 2 компонентов при применении смеси амтизола и фуллерена (не суммационный, а потенцирующий эффект). Более того, наблюдается менее резкое падение активности через 120 мин после введения смеси, чем после амтизола. Интегрирование данных под кривой амтизола и его смеси с фуллереном говорит об увеличении биодоступности препарата в смеси на 40 % (по проявлению биологического эффекта и расчету площади под кривой).

Таким образом, фуллерен C_{60} потенцирует антигипоксическое действие амтизола в первые 4 ч после введения, по-видимому, за счет увеличения биодоступности амтизола.

Впервые изучена антигипоксическая активность препарата ВМ-606 в зависимости от времени введения препарата (рис. 6). Кривая ВМ-606 имеет 2 максимума, как и амтизол, но в других временных точках: через 15 и 90 мин. Это связано с гидрофобностью препарата ВМ-606. Добавление фуллерена значительно увеличивает биодоступность препарата в первые 5 и 15 мин после введения. Так, через 5 мин после введения ВМ-606 и эквимольной смеси с фуллереном происходит изменение (увеличение) активности с 39 до 85 % соответственно,

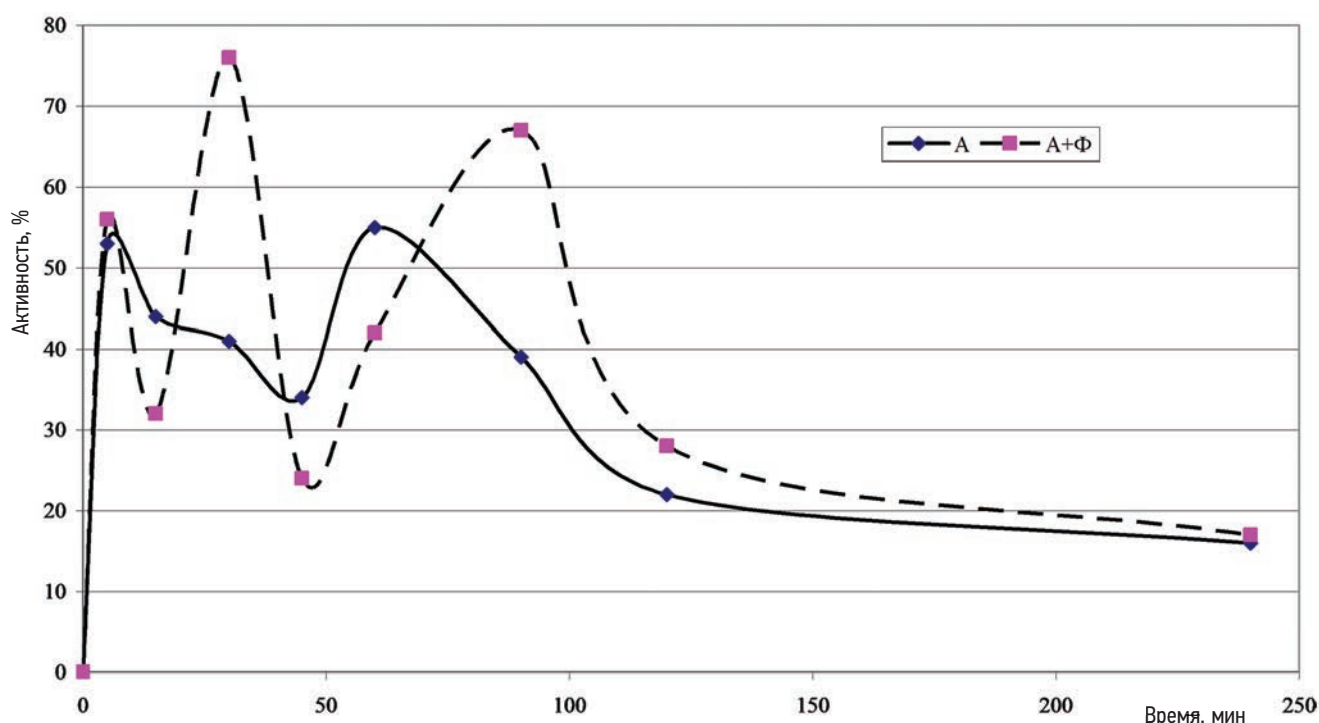


Рис. 5. Динамика активности антигипоксанта амтизола (А) и его эквимольной смеси с фуллереном (А + Ф) в течение 240 мин в модели гиперкапнической гипоксии на мышах относительно контроля

Fig. 5. Dynamics of the activity of the antihypoxic drug amtizol and its equimolar mixture with fullerene for 240 min in the hypercapnic hypoxia mouse model relative to the control

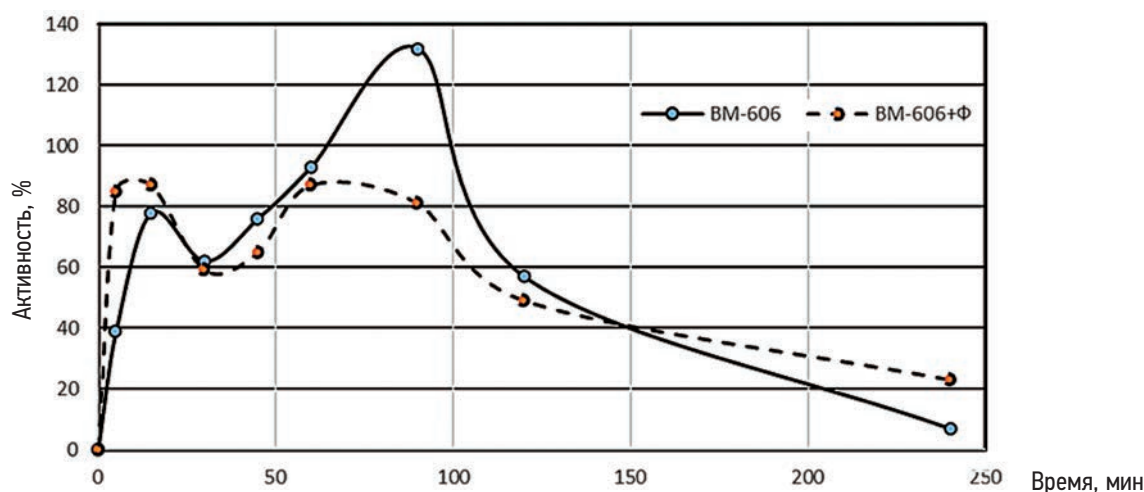


Рис. 6. Динамика активности препарата ВМ-606 и его эквимольной смеси с фуллереном (ВМ-606 + Ф) в течение 240 мин в модели гиперкапнической гипоксии на мышах относительно контроля

Fig. 6. Dynamics of the activity of VM-606 and its equimolar mixture with fullerene for 240 min in the hypercapnic hypoxia mouse model relative to the control

то есть более чем в 2 раза. Измерение антигипоксической активности эквимольной смеси ВМ-606 и фуллерена в промежутке 45–120 мин не приводит к потенцированию активности, происходит сглаживание эффекта ВМ-606, образуется «плато» при 60–90 мин. К концу суток одинаковая фоновая активность обоих соединений составила 9 %.

Моделирование активности с помощью фуллерена C_{60} двух активных антигипоксантов аминотиолового ряда различного строения, но с одинаковым набором фармакофорных элементов, обнаружило еще до фармакологических опытов наличие различного взаимодействия гидрофильного амтизола и гидрофобного ВМ-606 по ИК-спектроскопии. Оказалось, что амтизол взаимодействовал с фуллереном за счет аминогрупп, а ВМ-606 — за счет гетероциклов. И если в начале работы (5–15 мин) фуллереновая составляющая сильно облегчила доступ препарата, то далее этого не произошло. Возможно, в среде организма произошла трансформация комплекса с уменьшением его растворимости.

Важно отметить, что и для самого фуллерена характерна некая антигипоксическая активность: в интервале от 30 до 90 мин продолжительность жизни опытных животных увеличивалась на 19–27 % (не достоверно).

Интересно было посмотреть, как поведет себя фуллерен в другой модели гипоксии — гипобарической. Для сравнения взяли амтизол, его комплекс с фуллереном и сам фуллерен. Полученные данные приведены в табл. 5.

В контрольной группе продолжительность жизни мышей составила около 8 мин пребывания на «высоте». Применение амтизола не только увеличивает в 2 раза продолжительность жизни опытных животных, но и в 67 % случаев защищает от гибели. Чистый фуллерен уменьшил продолжительность жизни, однако 12,5 % животных защитил от гибели. Комплексный препарат не увеличил время жизни, но защитил от гибели 43 % мышей.

Таким образом, фуллерен C_{60} обладает некими антигипоксическими свойствами. Возможно, они связаны с его способностью шунтировать биохимические процессы в организме.

На следующем этапе работы мы исследовали влияние фуллерена C_{60} на антигипоксические препараты другого строения. Для этой цели были отобраны следующие соединения: 2-этилтиобензимидазол, производное бензимидазола, водорастворимый препарат и его водонерастворимое основание (см. рис. 1) и антиоксидант растительного происхождения рутин. Метапрот был разработан в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,

Таблица 5. Исследование амтизола, фуллерена C_{60} и их комплекса в модели гипобарической гипоксии

Table 5. Evaluation of amtizol, C_{60} fullerene, and their combination in a hypobaric hypoxia mouse model

Группа	Время жизни, мин ($M \pm m$)	Доля по отношению к контрольной группе, %	Число выживших животных, %
Контрольная	7,69 ± 4,15	100	0
Амтизол	15,54 ± 13,14	202	67
Амтизол + фуллерен	8,04 ± 4,68	105	43
Фуллерен	3,55 ± 1,83	46	12,5

Таблица 6. Активность препаратов Метапрота, основания Метапрота, рутина и их эквимольных смесей с фуллереном C_{60} в модели гиперкапнической гипоксии через 5 и 60 мин после внутрибрюшинного введения у белых беспородных мышей

Table 6. Activity of preparations of metaprot, metaprot base, rutin and their equimolar mixtures with C_{60} fullerene in a hypercapnic hypoxia model 5 and 60 min after intraperitoneal administration in white outbred mice

Группа	Время жизни через 5 мин, мин	Доля по отношению к контрольной группе, %	Время жизни через 60 мин, мин	Доля по отношению к контрольной группе, %
Контрольная	18,38 ± 2,68	100	18,27 ± 1,90	100
Метапрот	28,13 ± 8,40	153	22,07 ± 3,12	121
Метапрот + фуллерен	27,81 ± 7,16	151	22,53 ± 2,60	123
Основание Метапрота	29,42 ± 5,64*	160	19,99 ± 1,90	109
Основание Метапрота + фуллерен	29,43 ± 7,05	161	27,87 ± 3,04	153
Рутин	25,16 ± 5,15	137	25,87 ± 3,75	142
Рутин + фуллерен	32,68 ± 2,85**	178	22,80 ± 7,16	125

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ к контролю.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ to control.

обладает целым комплексом полезных лекарственных свойств: антигипоксической, антиоксидантной, ноотропной, регенеративной и иммуномодулирующей активностью [15]. Рутину и его агликону дигидрокверцетину также присуща поливалентная фармакологическая активность, базирующаяся на мощных антиоксидантных свойствах, известна антигипоксическая активность [2, 4, 16].

Основываясь на опытах с амтизолом и ВМ-606, для Метапрота, его основания и рутина изучали комплексы с фуллереном C_{60} в виде эквимольных смесей с применением твина-80 в модели гиперкапнической гипоксии. Исследовали их активность в наиболее, на наш взгляд, информативных точках — через 5 и 60 мин после внутрибрюшинного введения. Полученные данные представлены в табл. 6. В каждой группе находилось от 6 до 8 опытных животных.

Исходя из представленных данных, Метапрот через 5 мин после введения увеличивал продолжительность жизни опытных животных на 53 % относительно

контроля. Через 60 мин после введения этот показатель составлял лишь 21 %. Комбинирование Метапрота с фуллереном не привело к изменению результатов, фуллерен никоим образом не повлиял на активность препарата. Основание Метапрота через 5 мин после введения достоверно увеличивало продолжительность жизни опытных животных на 60 % относительно контроля, что даже несколько выше Метапрота (53 %). Для мышей, вступивших в опыт через 60 мин после внутрибрюшинного введения основания Метапрота, увеличение продолжительности жизни составило всего лишь 9 %. Действие комбинации основания с фуллереном через 5 мин после введения не отличалось от активности чистого препарата. Однако эта комбинация через 60 мин значительно увеличила продолжительность жизни опытных животных на 53 % по отношению к контролю.

Основание Метапрота, в отличие от Метапрота, существующего в виде соли и гидрата, имеет возможность за счет атомов азота в гетероцикле отдать электрон

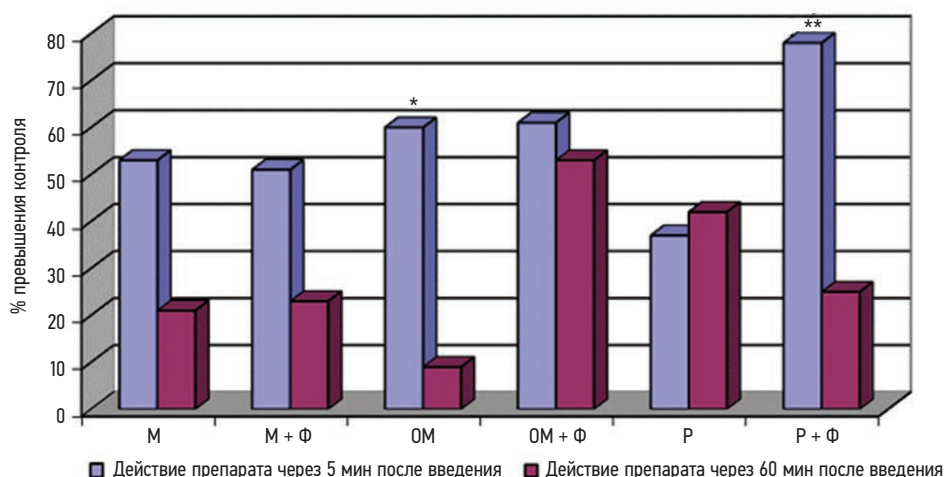


Рис. 7. Диаграмма антигипоксической активности Метапрота (М), основания Метапрота (ОМ), рутина (Р) и их комбинаций с фуллереном C_{60} (Ф) в модели гиперкапнической гипоксии через 5 и 60 мин после внутрибрюшинного введения

Fig. 7. Diagram of the antihypoxic activity of metaprot (M), metaprot base (MB), rutin (R), and their combinations with C_{60} fullerene in a hypercapnic hypoxia model 5 and 60 min after intraperitoneal administration

(см. рис. 2). В комбинации с фуллереном, вероятно, образует донорно-акцепторную связь, такое взаимодействие позволяет пролонгировать активность препарата, что весьма похоже на поведение комбинации амтизола с фуллереном C_{60} .

Рутин через 5 мин после внутривенного введения препарата увеличивал продолжительность жизни опытных животных на 37 % относительно контроля. Через 60 мин после введения это увеличение составило 42 %, то есть активность препарата за 1 ч не упала. Интересно в этой связи поведение рутина в эквимольной смеси с фуллереном C_{60} . Их комбинация через 5 мин после введения увеличивала продолжительность жизни опытных животных достоверно на 78 % относительно контроля. Осуществляется явное потенцирование активности рутина, а не суммация эффектов. Через 60 мин после введения комплекса активность упала и составила всего лишь 25 % по отношению к контролю. Действие комбинации рутина с фуллереном напоминает таковое в этих точках у препарата ВМ-606 (рис. 7). Это свидетельствует о существовании донорно-акцепторного взаимодействия фуллерена C_{60} и рутина.

ВЫВОДЫ

Фуллерен C_{60} обладает некоторой антигипоксической активностью в моделях гипобарической и гиперкапнической гипоксии, осуществляющейся, возможно, за счет его способности шунтировать биоэнергетические химические процессы в организме.

Фуллерен C_{60} образует донорно-акцепторные комплексы с препаратами, способными «дать взаимы» электрон. Комплекс с амтизолом, в котором, по данным ИК-спектроскопии задействованы и аминогруппы и гетероатомы кольца, увеличивает биодоступность амтизола на 40 %.

Для препаратов, осуществляющих взаимодействие с фуллереном за счет гетероатомов или ароматики колец, таких как ВМ-606 и рутин, потенцирование кратковременно и хорошо заметно в самом начале действия (первые

5–10 мин). Затем под влиянием биологических процессов в организме возможна диссоциация комплекса. На примере Метапрота, являющегося гидробромидом гидратом, и основания Метапрота четко выявлена способность образования комплекса за счет гетероцикла.

Для амтизола и соединения ВМ-606 впервые получены динамические кривые активности во времени в модели гиперкапнической гипоксии.

Фуллерен C_{60} способен модулировать активность антигипоксантов при возможности образования донорно-акцепторной связи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.В., Гриненко Е.В., Щукин А.О., Федупина Т.Г. Инфракрасная спектроскопия органических и природных соединений. Санкт-Петербург: СПбГЛТА, 2007. С. 4.
2. Думпис М.А., Прокопенко В.М., Литасова Е.В., и др. Антиоксидантные свойства композиции фуллерен C_{60} /ДГКЦ // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 10. С. 30–32. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-10-30-32
3. Думпис М.А., Николаев Д.Н., Литасова Е.В., и др. Биологическая активность фуллеренов – реалии и перспективы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 4–20. DOI: 10.17816/RCF1614-20
4. Ковальский И.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), и др. Механизмы фармакологического действия рутина // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. № 2. С. 3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-2-3-6
5. Конарев Д.В., Любовская Р.Н. Донорно-акцепторные комплексы и ион-радикальные соли на основе фуллеренов // Успехи химии. 1999. Т. 68, № 1. С. 39.
6. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксическая активность в гомологическом ряду 2-аминотиазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, № 1. С. 67–70.
7. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5, № 1. С. 17–26.
8. Марышева В.В., Гаврев А.И., Торкунов П.А., и др. Синтез и фармакологическая активность производных тиазоло[5,4-b]-индола // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5, № 2. С. 2–19.
9. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения

в качестве антигипоксических средств / под ред. Л.Д. Лукьянова. Москва, 1990.

10. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // ФАРМиндекс-Практик. 2004. № 6-1. С. 30–39.

11. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. Санкт-Петербург: Росток, 2006. 336 с.

12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. Москва, 2000. С. 153–158.

13. Соколов В.И. Химия фуллеренов — новых аллотропных модификаций углерода // Известия Академии Наук. Серия химическая. 1999. № 7. С. 1211–1218.

14. Томчин А.Б., Виноградов В.М. Разработка способов получения,

очистки и анализа амтизола. Ленинград: ВМА им. Кирова, 1982. С. 20–22.

15. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология метапрота: Методические рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: ВМедА, 2010. 96 с.

16. Яковенко Д.В., Сазонова Е.Н., Симанкова А.А., и др. Влияние дигидрокверцетина на пролиферативные и анаболические процессы в различных клеточных популяциях новорожденных белых крыс, подвергнутых антенатальной гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, № 4. С. 41–44. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-4-41-44

17. Sygula A.A., Fronczek F.R., Sygula R., et al. A double concave hydrocarbon buckycatcher // J Am Chem Soc. 2007. Vol. 129, No. 13. P. 3842–3843. DOI: 10.1021/ja070616p

REFERENCES

1. Vasil'ev AV, Grinenko EV, Shchukin AO, Fedulina TG. *Infrakrasnaya spektroskopiya organicheskikh i prirodnkh soedinenii*. Saint Petersburg: SPBGLTA, 2007. P. 4. (In Russ.)

2. Dumpis MA, Prokopenko VM, Litasova EV, et al. Antioxidant properties of fullerene C₆₀/dihydroquercetin composition. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(10):30–32. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-10-30-32

3. Dumpis MA, Nikolayev DN, Litasova EV, et al. Biological activity of fullerenes — reality and prospects. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):4–20. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1614-20

4. Koval'skii IV, Krasnyuk II, Krasnyuk II Jr, et al. Molecular-biological problems of drug design and mechanism of drug action: mechanisms of rutin pharmacological action (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2014;48(2):3–6. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-2-3-6

5. Konarev DV, Lyubovskaya RN. Donorno-aktseptornye komplekсы i ion-radikal'nye soli na osnove fullerenov. *Uspekhi Khimii*. 1999;68(1):39. (In Russ.)

6. Marysheva VV, Shabanov PD. Antihypoxant activity in a series of 2-aminothiazole homologs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(1):67–70. (In Russ.)

7. Marysheva VV. Antigipoksanty aminotiolovogo ryada. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;5(1):17–26. (In Russ.)

8. Marysheva VV, Gavrev AI, Torkunov PA, et al. Sintez i farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh tiazolo[5,4-b]indola. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug*. 2007;5(2):2–19. (In Russ.)

9. Luk'yanov LD, editor. *Metodicheskie rekomendatsii po ehksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagaemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv*. Moscow, 1990. (In Russ.)

10. Okovityi SV. Klinicheskaya farmakologiya antigipoksantov. *FARMindeks-Praktik*. 2004;(6-1):30–39. (In Russ.)

11. Piotrovskii LB, Kiselev OI. *Fullereny v biologii*. Saint Petersburg: Rostok, 2006. 336 p. (In Russ.)

12. Fisenko VP, editor. *Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow, 2000. P. 153–158. (In Russ.)

13. Sokolov VI. Khimiya fullerenov — novykh allotropnykh modifikatsii ugleroda. *Izvestiya akademii nauk. Seriya khimicheskaya*. 1999;(7):1211–1218. (In Russ.)

14. Tomchin AB, Vinogradov VM. *Razrabotka sposobov polucheniya, ochistki i analiza amtizola*. Leningrad: VMA im. Kirova, 1982. P. 20–22. (In Russ.)

15. Shabanov PD. *Klinicheskaya farmakologiya metapota: Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei*. Saint Petersburg: VMedA, 2010. 96 p. (In Russ.)

16. Yakovenko DV, Sazonova EN, Simankova AA, et al. The effect of dihydroquercetin on the proliferative and anabolic processes in various cell populations of newborn albino rats exposed to antenatal hypoxia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(4):41–44. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-4-41-44

17. Sygula AA, Fronczek FR, Sygula R, et al. A double concave hydrocarbon buckycatcher. *J Am Chem Soc*. 2007;129(13):3842–3843. DOI: 10.1021/ja070616p

ОБ АВТОРАХ

***Вера Васильевна Марышева**, д-р биол. наук, преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия. E-mail: vvmarysheva@jandex.ru

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

AUTHORS INFO

***Vera V. Marysheva**, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), assistant professor, lecturer; 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia E-mail: vvmarysheva@yandex.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278278>

Научная статья

Перспективы использования бовгиалуронидазы азоксимера в постковидном периоде после тяжелого течения заболевания COVID-19 (клинический случай)

Т.А. Сергеева, Д.А. Качанов, Е.А. Белогурова, А.Б. Баталова, А.В. Павлыш

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Проблеме фиброзных изменений легочной ткани после перенесенной инфекции COVID-19 уделяется все большее внимание. Задачи, поставленные в настоящее время перед медицинским сообществом, включают не только воздействие на этиотропный фактор и повышение сопротивляемости организма к повреждающему действию вирусов, но и минимизацию количества осложнений, а в долгосрочной перспективе — снижение заболеваемости, улучшение прогноза и качества жизни пациентов после перенесенной тяжелой вирусной инфекции.

Цель — описание клинического случая эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в постковидном периоде после тяжелого течения заболевания COVID-19.

У пациентки, 46 лет, диагностирован COVID-19, который манифестировал клиникой острой респираторной вирусной инфекции. Госпитализирована в специализированное отделение, где выявлено 80 % поражение легких на компьютерной томографии, снижение сатурации кислорода до 70 %. Получала лечение антибиотиками, противовирусными препаратами, антикоагулянтами, гормонами. Выписана через 1 мес. с улучшением и остаточными явлениями поражения легких (56 %). В послегоспитальный период назначено лечение с применением бовгиалуронидазы азоксимера курсом 25 дней. Использовались клинические, рентгенологические, лабораторно-клинические методы исследования в условиях стационара.

На компьютерной томографии инфильтративных изменений легких не выявлено, признаки пневмофиброза отсутствуют, картина перенесенной вирусной пневмонии.

Обсуждаются механизмы положительного действия бовгиалуронидазы азоксимера в качестве иммуномодулирующего и антифиброзирующего средства.

Ключевые слова: пневмония; COVID-19; пневмофиброз; бовгиалуронидазы азоксимер; клиническое применение.

Как цитировать:

Сергеева Т.А., Качанов Д.А., Белогурова Е.А., Баталова А.Б., Павлыш А.В. Перспективы использования бовгиалуронидазы азоксимера в постковидном периоде после тяжелого течения заболевания COVID-19 (клинический случай) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 4. С. 77–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278278>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278278>
Research Article

Prospects for the use of bovine hyaluronidase azoximer in the post-COVID period after a severe COVID-19: A clinical case

Tatiana A. Sergeeva, Dmirii A. Kachanov, Evgeniya A. Belogurova,
Anfisa B. Batalova, Andrei V. Pavlysh

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Fibrotic changes in lung tissues after coronavirus disease 2019 (COVID-19) are receiving increasing attention. Current tasks for the medical community include not only minimizing the effects on etiologic factors and increasing the body's resistance to the damaging effects of viruses but also minimizing the number of complications and in the long term reducing morbidity and improving the prognosis and quality of life of patients after a severe viral infection.

The aim of this study was to describe a clinical case of the effectiveness of bovine hyaluronidase azoximer in the post-COVID period after a severe COVID-19.

A 46-year-old patient was diagnosed with COVID-19, which manifested as an acute respiratory viral infection in the clinic. She was hospitalized in a specialized department. Computed tomography noted 80% of lung damage, and oxygen saturation decreased to 70%. She was treated with antibiotics, antiviral drugs, anticoagulants, and hormones. After 1 month, she was discharged with improvement, and residual effects of lung damage (56%). In the post-hospital period, bovine hyaluronidase azoximer for 25 days was prescribed. Clinical, radiological, laboratory, and clinical applied in a hospital.

On computed tomography, no signs of infiltrative changes in the lungs and signs of pneumofibrosis, a picture of viral pneumonia, were noted.

The case highlights the positive action of bovine hyaluronidase azoximer as an immunomodulatory and antifibrotic agent.

Keywords: pneumonia; COVID-19; pneumofibrosis; bovine hyaluronidase azoximer; clinical application.

To cite this article:

Sergeeva TA, Kachanov DA, Belogurova EA, Batalova AB, Pavlysh AV. Prospects for the use of bovine hyaluronidase azoximer in the post-COVID period after a severe COVID-19: A clinical case. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(4):77–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278278>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия заболевания, названного COVID-19, поставила перед специалистами множество новых задач, одна из которых — предотвращение или минимизация неблагоприятных последствий после перенесенного инфекционного процесса. В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения признала постковидный синдром серьезным осложнением перенесенной инфекции COVID-19. Данная патология развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием на протяжении не менее 2 мес. симптомов, которые невозможно объяснить альтернативным диагнозом. Одним из возможных последствий является пневмофиброз [1–4].

Проблеме фиброзных изменений легочной ткани после перенесенной инфекции COVID-19 уделяется все большее внимание. Задачи, поставленные в настоящее время перед медицинским сообществом, включают не только воздействие на этиотропный фактор и повышение сопротивляемости организма к повреждающему действию вирусов, но и минимизацию количества осложнений, а в долгосрочной перспективе — снижение заболеваемости, улучшение прогноза и качества жизни пациентов после перенесенной тяжелой вирусной инфекции (особенно при большой площади поражения легочной ткани), в том числе за счет уменьшения остаточных фиброзных изменений в легких и улучшения легочной функции [5].

Поражение легких при COVID-19 чаще всего определяет тяжесть течения заболевания и становится причиной летального исхода больных [6]. Это обусловлено рядом причин, в числе которых аэрогенный механизм передачи коронавирусной инфекции, когда верхние дыхательные пути становятся основными входными воротами и местом размножения вируса, и быстрая репликация возбудителя, которая вызывает повреждение и гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток, приводя к повышению проницаемости сосудов, массивному выбросу большого количества провоспалительных хемо- и цитокинов [7].

В остром периоде заболевания, после попадания вируса SARS-CoV-2, в легких зачастую развивается интерстициальная пневмония, в тяжелых случаях осложняющаяся возникновением острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), системного воспалительного ответа, цитокинового шторма, которые провоцируют дальнейшее развитие тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода [5, 8].

Воспалительный ответ в значительной степени опосредован макрофагами и гранулоцитами. Повышается синтез провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (ФНО), являющихся мощными индукторами синтазы гиалуроновой кислоты 2-го типа в клетках CD31⁺ эндотелия, молекул адгезии в альвеолах. При этом активно происходит рекрутирование

и деление фибробластов [9, 10]. Снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии способствует накоплению фибрина в сосудах легких. Фибрин может выходить в интерстициальное пространство и вызывать формирование склерозирующего альвеолита. Нарастающее поражение пневмоцитов благоприятствует выходу фибрина в просвет альвеол, что вызывает образование гиалиновых мембран [11].

Тяжелое диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19 характеризуется гипоксемией, появлением двусторонних легочных инфильтратов, снижением комплеанса (податливости) легких и часто требует применения в терапии искусственной вентиляции легких.

Различают экссудативную, пролиферативную и фиброзную стадии развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В экссудативной фазе происходят активные провоспалительные процессы (высвобождение ИЛ-1 β , ФНО и ИЛ-6; миграция нейтрофилов и нарушение эпителиального барьера эндотелия сосудов). В пролиферативной и фиброзной фазах фиброциты, фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярных пространствах, приводя к чрезмерному отложению компонентов межклеточного матрикса (фибронектин, коллаген I и III типов). Одним из механизмов, способствующих развитию фибропролиферативного ответа при ОРДС, является механическая вентиляция легких, которая не только индуцирует секрецию трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β), но также активирует синтез коллагена и ингибирует выработку коллагеназы. Ингибирование TGF- β , иммуно- и фиброзомодулятора, может ослабить эти последствия [12].

Поиск новых путей предотвращения и эффективного медикаментозного лечения, в первую очередь, легочных осложнений постковидного периода — чрезвычайно важная задача.

Перспективным отечественным препаратом, применение которого может снижать вероятность развития необратимых фиброзных изменений в легочной ткани, является препарат бовгиалуронидазы азоксимер. В настоящее время в инструкции к лекарственному препарату выделены следующие показания к назначению препарата при патологии респираторного тракта: пневмосклероз, фиброзирующий альвеолит, туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема) [13]. Фермент гиалуронидазы приводит к разрушению гликозаминогликанов, а связывание ее с высокомолекулярным носителем повышает устойчивость молекулы к действию температуры и ингибиторов, увеличивая активность и приводя к пролонгации действия.

Показания к возможному применению бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию: значительная площадь поражения легких, выявленная при проведении компьютерной томографии (КТ) легких, развитие ОРДС, нахождение пациента на аппарате искусственной вентиляции легких, пневмофиброз в анамнезе [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 46 лет, в анамнезе без сопутствующей патологии, без вредных привычек. Аллергологический анамнез неотягощен. С момента завершения вакцинации Гам-Ковид-Вак («Спутник V») прошли 21 сут. Первые признаки острой респираторной вирусной инфекции возникли на фоне повышения температуры тела до 37,5 °С. Данное состояние сохранялось на протяжении 4 сут с дальнейшим стремительным нарастанием симптомов: повышение температуры тела до 39,0 °С, сухой непродуктивный кашель, значительная одышка в покое, первый положительный результат мазка на анализ по методу полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки: левосторонняя пневмония основания легкого. На амбулаторном этапе лечения на фоне проводимой противовирусной терапии назначен дексаметазон внутримышечно (в/м) 2 р/день на протяжении 1 нед по схеме. В последующую неделю отмечалось ухудшение состояния, появился ночной профузный пот; повышение температуры до 39,3 °С и снижение сатурации кислорода (SpO_2) до 87 %. Снижение температуры при приеме жаропонижающих средств отмечалось на несколько часов с дальнейшим значительным повышением. Отмечено нарастание симптомов интоксикации.

Через 1,5 нед. после начала заболевания — госпитализация в профильное (по лечению COVID-19) отделение стационара. Отмечалось снижение сатурации кислорода до 70 %, повышение температуры до 39,6 °С. На КТ органов грудной клетки (ОГК) при госпитализации: в паренхиме легких с обеих сторон участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» с признаками консолидации, расположенные субплеврально и перибронхиально.

Площадь поражения в баллах: верхняя доля справа — 3, средняя доля — 4, нижняя доля справа — 4, верхняя доля слева — 3, нижняя доля слева — 4, общая сумма баллов — 18 (поражение — 80 %). Через 2 дня после госпитализации: второй положительный результат мазка на COVID-19 по методу ПЦР, постоянная инсуффляция увлажненного кислорода через лицевую маску (сатурация на уровне 83 %).

Данная симптоматика сохранялась без изменений в течение 3 сут. Назначенная терапия включала:

- цефтриаксон внутривенно (в/в) по 1 г 2 р/сут;
- поливитамины в/в 1 р/сут;
- дексаметазон 4 мг/мл по 2 мл 2 р/сут;
- надропарин кальция в дозе 0,3 мл 1 раз в сутки подкожно;
- ремдесивир в дозе 200 мг в 1-е сутки, с последующим в/в введением по 100 мг 1 р/сут, курс — 3 дня;
- метамизол натрия в дозе 2 мл или литическая смесь в/м 3 мл при повышении температуры тела более 38,5 °С.

Через 3 нед. после начала заболевания появилась положительная динамика, температура снизилась до 37,0–37,5 °С, SpO_2 94 %.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки: усиление легочного рисунка, двусторонняя пневмония (в средних и нижних отделах легких).

Через 1 мес. от начала заболевания: отрицательный результат мазка на COVID-19 по методу ПЦР.

На цифровых обзорных рентгенограммах органов грудной клетки в прямой проекции отмечается положительная динамика за счет уменьшения в объеме и интенсивности участков консолидации паренхимы по легочным полям с обеих сторон. При выписке из стационара в удовлетворительном состоянии: SpO_2 94 %, температура тела 36,0 °С, одышка — только на фоне незначительной физической нагрузки, гипервентиляционный синдром, сильная астма, сухой непродуктивный кашель.

Через месяц после выписки из стационара проведено КТ ОГК: в сравнении с предыдущим исследованием отмечается уменьшение интенсивности ранее выявленных участков уплотнения. Площадь поражения составила 56 %.

При комплексной оценке тяжести перенесенного заболевания (КТ 4), с учетом сохраняющегося гипервентиляционного синдрома, сухого непродуктивного кашля, наличия пневмофиброза было принято решение о назначении препарата бовгиалуронидаза азоксимер в монотерапии. Один из компонентов данного лекарственного средства — гиалуронидаза, обладающая выраженным прямым протеолитическим действием. Для препарата характерно наличие противовоспалительного, иммуномодулирующего, антиоксидантного и противофиброзного действий, что позволяет применять его и в острой фазе заболевания. Начато введение препарата в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций.

Для внутримышечного введения содержимое флакона препарата бовгиалуронидаза азоксимер 3000 МЕ растворяли в 2,0 мл 0,5 % раствора прокаина. Схема введения: в/м 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, далее переход на поддерживающую терапию с постепенным снижением частоты введения инъекций — 1 раз в 10 дней 3000 МЕ вводили в/м. Общий курс — 25 введений. Нежелательных лекарственных явлений на фоне проведенной терапии не наблюдалось. Продемонстрированы хорошая переносимость препарата, отсутствие местных и общих аллергических реакций.

Возможно введение препарата в виде ректальных свечей с высокой биодоступностью около 90 %.

При назначении в комбинации с антибактериальными препаратами бовгиалуронидаза азоксимер увеличивает проницаемость тканей для доставки антибиотиков непосредственно в очаг воспаления, что значительно повышает эффективность проводимой противомикробной терапии.

Через 4 мес. после выписки выполнено контрольное КТ ОГК: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. С двух сторон определяются участки консолидации легочной ткани. На КТ признаков инфильтративных изменений

легких не выявлено, явления пневмофиброза отсутствуют, КТ-картина перенесенной вирусной пневмонии.

Фармакологические аспекты применения бовгиалуронидазы азоксимера

Бовгиалуронидаза азоксимер контролирует патологический процесс на всех стадиях его развития, начиная от первой стадии воздействия на организм повреждающего фактора, заканчивая стадией развитого фиброза: инактивирует цитотоксические свойства химических агентов, защищая тем самым клетки от повреждения. В случае воздействия инфекционных факторов стимулирует антиинфекционную защиту, повышая фагоцитарную активность клеток и выработку антител против инфекционных агентов. Иммуномодулирующие свойства препарата имеют особенно важное значение в случае развития хронического воспаления на фоне ослабленного иммунитета.

При гиперактивности фагоцитирующих клеток в избытке продуцируются свободные радикалы и провоспалительные цитокины. Положительное действие препарата на этом этапе:

- 1) прямая инаktivация активных форм кислорода и других свободных радикалов, повреждающих клетки и ткани;
- 2) хелатирование (связывание) и удаление из очага воспаления каталитически активных ионов железа, самых мощных стимуляторов радикальных реакций;
- 3) снижение избыточного синтеза провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО; уменьшается стимуляция фибробластов активированными фагоцитами, с дальнейшим подавлением продуктивной фазы воспаления.

В случае применения препарата на стадии развитого продуктивного воспаления (фиброз, интерстициальный склероз и др.) реализуется действие конъюгированного с азоксимером фермента гиалуронидазы.

Выраженные противofiброзные свойства бовгиалуронидазы азоксимера безусловно связаны со стабилизацией

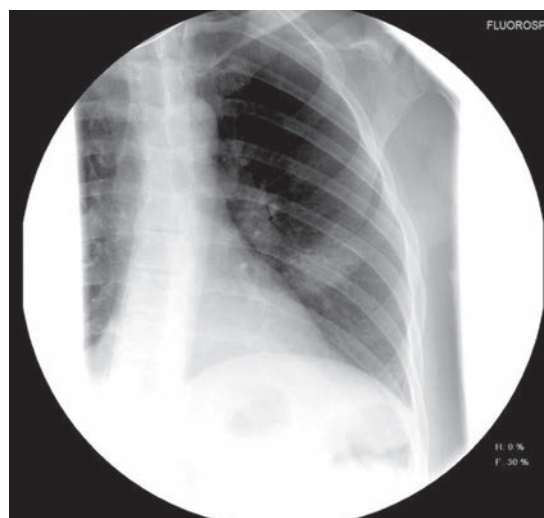


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки до начала лечения препаратом бовгиалуронидаза азоксимер

Fig. 1. Chest X-ray imaging before treatment with Longidaza

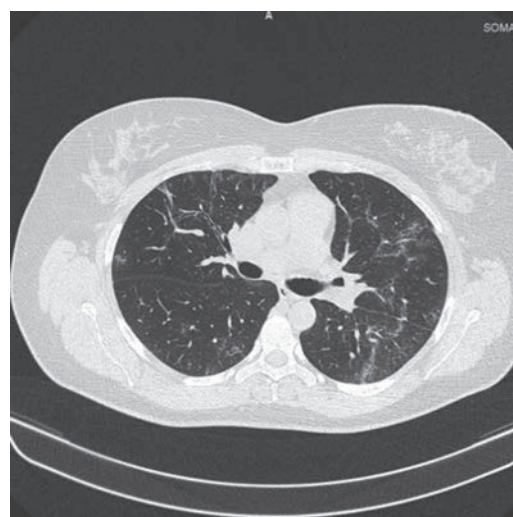


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки после завершения курсового лечения препаратом бовгиалуронидаза азоксимер

Fig. 2. Computed tomography of the chest after the completion a course of Longidaza

Таблица. Клинические и фармакологические эффекты препарата бовгиалуронидаза азоксимер

Table. Clinical and pharmacological effects of bovhyaluronidaze azoximer

При воздействии на соединительную ткань	При воздействии на сосудисто-тканевые барьеры	При воздействии на иммунную систему
Рассасывание фиброзных образований	1. Уменьшение интерстициального отека ткани, улучшение микроциркуляции. 2. Защита клеточных мембран и окружающих тканей от цитотоксического действия инфекционных факторов. 3. Увеличение биодоступности антибиотиков и других лекарственных средств	1. Антиоксидантная активность. 2. Иммуномодулирующая активность: повышение бактерицидности макрофагов, стимуляция антителообразования. 3. Повышение неспецифической резистентности (устойчивости) организма к инфекции. 4. Противовоспалительные свойства: контроль уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО). 5. Подавление острой и хронической фазы воспаления

фермента и защитой его от действия ингибиторов с помощью носителя азоксимера. Наиболее мощным ингибитором гиалуронидазы и стимулятором синтеза коллагена являются ионы железа, которые в виде гемосидерина депонируются в матриксе соединительной ткани и освобождаются при деполимеризации гликозаминогликанов.

Связывание азоксимером освобождающихся ингибиторов гиалуронидазы обеспечивает длительное действие фермента в организме и предотвращает стимуляцию синтеза коллагена.

Описанные свойства препарата обуславливают его высокий терапевтический эффект, в частности способность не только тормозить развитие продуктивной фазы воспаления, но и вызывать обратное развитие сформировавшейся патологической соединительной ткани (рубцов после ожогов, операций, травм, пневмофиброза, склеротических образований и др.).

Некоторые значимые эффекты препарата бовгиалуронидаза азоксимер представлены в таблице и на рис. 1, 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Курсовое (25 инъекций) внутримышечное введение препарата бовгиалуронидаза азоксимер показало высокую эффективность при лечении пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию тяжелого течения, осложненную пневмофиброзом (КТ 3–4).

2. Препарат обладает хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

3. Являясь конъюгатом фермента гиалуронидазы и иммуномодулятора азоксимера, препарат оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиоксидантное и детоксицирующее действие.

4. В комбинации с антибактериальными средствами повышает доставку данных лекарственных средств в очаг воспаления, значительно повышая эффективность проводимой противoinфекционной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies // *Pulm Med.* 2020. Vol. 2020. ID 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964
2. Schwensen H.F., Borreschmidt L.K., Storgaard M., et al. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case // *J Clin Pathol.* 2020. Vol. 74, No. 6. P. 400–402. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206879
3. Fang Y., Zhou J., Ding X., et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience // *Am J Emerg Med.* 2020. Vol. 38, No. 10. P. 2134–2138. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.120
4. Faverio P., De Giacomi F., Bonaiti G., et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights // *Int J Med Sci.* 2019. Vol. 16, No. 7. P. 967–980. DOI: 10.7150/ijms.32752
5. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? // *J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021. Vol. 320, No. 2. P. L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020
6. Lu Z.-H., Yang C.-L., Yang G.-G., et al. Efficacy of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in pulmonary fibrosis arising as a sequelae in convalescent COVID-19 patients: a randomized multicenter trial // *Infect Dis Poverty.* 2021. Vol. 10, No. 1. ID 31. DOI: 10.1186/s40249-021-00813-8
7. Военнов О.В., Загреков В. И., Бояринов Г.А., и др. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы) // *Медицинский альманах.* 2020. № 3. С. 15–26.
8. Vitiello A., Pelliccia C., Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Anti-fibrotic Therapy // *SN Compr Clin Med.* 2020. Vol. 2. P. 1709–1712. DOI: 10.1007/s42399-020-00487-7
9. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // *Сеченовский вестник.* 2020. Т. 11, № 2. С. 50–61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
10. Wang J., Wang B.J., Yang J.C., et al. Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020. Vol. 36, No. 8. P. 691–697. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
11. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A., et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review) // *Exp Ther Med.* 2020. Vol. 20, No. 3. P. 2557–2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980
12. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021. P. 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
13. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза (Longidaza) [дата обращения: 26.12.2021]. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5-4d31-9c40-9255e6d71284&t=
14. Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Медицинский совет.* 2021. № 12. С. 154–160. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160

REFERENCES

1. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:175964. DOI: 10.1155/2020/6175964
2. Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, et al. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol.* 2020;74(6):400–402. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206879
3. Fang Y, Zhou J, Ding X, et al. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2134–2138. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.120
4. Faverio P, De Giacomi F, Bonaiti G, et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci.* 2019;16(7):967–980. DOI: 10.7150/ijms.32752
5. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020
6. Lu Z-H, Yang C-L, Yang G-G, et al. Efficacy of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in pulmonary fibrosis arising as a sequelae in convalescent COVID-19 patients: a randomized multicenter trial. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):31. DOI: 10.1186/s40249-021-00813-8
7. Voennov OV, Zagrekov VI, Boyarinov GA, et al. Mechanisms of development of lung injury in patients with novel coronavirus infection (literature review). *Medical Almanac.* 2020;(3):15–26. (In Russ.)
8. Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1709–1712. DOI: 10.1007/s42399-020-00487-7
9. Bolevich SB, Bolevich SS. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):50–61. (In Russ.) DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
10. Wang J, Wang BJ, Yang JC, et al. Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;36(8):691–697. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
11. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2557–2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980
12. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021:1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
13. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Internet]. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Longidaza® (Longidaza®)* [cited 2021 Dec 26]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5-4d31-9c40-9255e6d71284&t= (In Russ.)
14. Chernyavskaya OA, Osipov AV. Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Medical Council.* 2021;(12):154–160. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Анатольевна Сергеева, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и фармации им. С.В. Аничкова; eLibrary SPIN-код 4174-5632. E-mail: sergeeva_ta_d@mail.ru

Дмитрий Александрович Качанов, ассистент кафедры фармакологии и фармации им. С.В. Аничкова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1528-1899>; eLibrary SPIN: 4912-7511. E-mail: dmitrii.kachanov@szgmu.ru

Евгения Алексеевна Белогурова, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии; eLibrary SPIN: 1704-8387. E-mail: Evgeniya.Belogurova@szgmu.ru

***Анфиса Борисовна Баталова**, студент Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; адрес: Россия. 195267, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. E-mail: b-anfisa2000@mail.ru

AUTHORS INFO

Tatiana A. Sergeeva, Cand. Sci. Med. (Pharmacology), assistant professor, Department of Pharmacology and Pharmacy; eLibrary SPIN: 4174-5632. E-mail: sergeeva_ta_d@mail.ru

Dmitrii A. Kachanov, lecturer, Department of Pharmacology and Pharmacy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1528-1899>; eLibrary SPIN: 4912-7511. E-mail: dmitrii.kachanov@szgmu.ru

Evgeniya A. Belogurova, Cand. Sci. Med. (Pathophysiology), assistant professor, Department of Patological Physiology; eLibrary SPIN: 1704-8387. E-mail: Evgeniya.Belogurova@szgmu.ru

***Anfisa B. Batalova**, student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: b-anfisa2000@mail.ru

Андрей Владиславович Павлыш, д-р мед. наук, доцент, за-
ведующий кафедрой фармакологии и фармации;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7617-5822>;
eLibrary SPIN: 5785-8324. E-mail: andrei.pavlysh@szgmu.ru

Andrei V. Pavlysh, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Head of
Department of Pharmacology and Pharmacy;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7617-5822>;
eLibrary SPIN: 5785-8324. E-mail: andrei.pavlysh@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278248>

Научная статья

Когнитивная стабильность человека в пожилом возрасте гарантируется его двигательной активностью в продолжение всей жизни

А.С. Радченко

Санкт-Петербургский гуманитарный университет профсоюзов, Санкт-Петербург, Россия

Мышечная активность человека, его поведение при выполнении различных видов физических упражнений, определяется сложной, многоуровневой архитектурой головного мозга. В организации любых видов движений в спорте и физических упражнениях, а также в различных видах профессиональной двигательной деятельности участвуют все уровни центральной нервной системы.

Цель — анализ пользы занятий спортом для сохранения продолжительной активности мозга.

Литературный критический анализ функционального взаимодействия различных корковых и подкорковых механизмов произвольных движений человека с привлечением отечественных и зарубежных источников.

При регулярных занятиях спортом происходят структурные изменения в тех областях мозга, которые прямо или косвенно участвуют в организации движений. Установлено, что вследствие увеличения перфузии значительная часть серого вещества не только первичных сенсомоторных полей, но и многих ассоциативных областей коры также подвержены структурным изменениям. Подчеркивается, что вследствие благоприятных перестроений в мозге мышечная работа и любая двигательная активность являются положительным фактором, определяющим когнитивную стабильность человека в пожилом возрасте.

Вывод, сделанный по результатам исследования, опровергает мнение о том, что длительные занятия спортом приводят с возрастом к сохранению только моторной коры, в то время как капиллярные сети остальных областей, в особенности ассоциативных полей, окклюзируют раньше и отрицательно сказываются на интеллекте.

Ключевые слова: перфузия; нейрон; ассоциативные поля; физическая активность.

Как цитировать:

Радченко А.С. Когнитивная стабильность человека в пожилом возрасте гарантируется его двигательной активностью в продолжение всей жизни // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 4. С. 85–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278248>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278248>

Research Article

The cognitive stability of an elderly human is guaranteed by his lifelong motor activity

Alexandr S. Radchenko

Saint Petersburg University of the Humanities and Social Sciences, Saint Petersburg, Russia

A person's muscular activity, or behavior when performing various types of physical exercises, is determined by the brain's complex, multi-level architectonics. The organization of any type of movement in sports and physical exercises, as well as various types of professional motor activity, involves all levels of the central nervous system.

This study aims to analyze the benefits of sports for maintaining long-term brain activity.

This study conducted literary critical analysis of the functional interaction of various cortical and subcortical mechanisms of human voluntary movements with domestic and foreign literature involvement.

Regular sports cause structural changes in areas of the brain that are directly or indirectly involved in the organization of movements. Moreover, due to an increase in perfusion, a significant part of the gray matter of the primary sensorimotor fields and many associative areas of the cortex are also subject to structural changes. Muscle work and any motor activity are a positive factor that determines a person's cognitive stability in old age due to favorable changes in the brain.

This conclusion refutes the popular belief that long-term sports lead to the preservation of only the motor cortex with age, whereas the capillary networks in other areas, particularly associative fields, occlude earlier with age, and impair intelligence.

Keywords: perfusion; neuron; associative fields; physical activity.

To cite this article:

Radchenko AS. The cognitive stability of an elderly human is guaranteed by his lifelong motor activity. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(4):85–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278248>

Received: 05.09.2022

Accepted: 29.11.2022

Published: 28.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что мышечная активность человека, его поведение при выполнении различных видов физических упражнений, определяется сложной, многоуровневой архитектурой головного мозга. В организации любых видов движений в спорте и физических упражнениях, а также в различных видах профессиональной двигательной деятельности участвуют все уровни организации центральной нервной системы (ЦНС). Фронтальные и префронтальные области коры, сенсомоторная кора, зрительные области, нижнетеменные области, гиппокамп, многочисленные подкорковые центры ствола мозга, мозжечок, эфферентные и афферентные пути, нейрогуморальное обеспечение сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата участвуют во всех видах двигательной активности человека. Все анализаторы с их ассоциативными полями вносят свой вклад в организацию движений.

При изучении темы «мозг и организация движений» студентам рекомендуется сначала изучить структуру и функции спинного мозга и только после этого приступить к изучению головного мозга, управляющего работой опорно-двигательного аппарата, как это удачно сделано в серии лекций по физиологии ЦНС В.А. Дубыниным [1]. В своем кратком обзоре [6] мы обобщили данные различных исследований, которые показывают связь между усовершенствованием желудочко-артериального сопряжения и улучшением перфузии головного мозга, что обеспечивает ему функциональные преимущества в пожилом возрасте у лиц, много лет занимавшихся циклическими видами спорта. В настоящей статье внимание читателя акцентируется на многократных некорректных высказываниях известного специалиста по структуре ЦНС о снижении микроциркуляции в головном мозге спортсменов по причине ухудшения функции капилляров и вызванных этим отрицательными последствиями, которые сказываются на интеллекте человека, длительное время занимавшегося спортом.

Цель статьи — краткое обсуждение проблемы структурных изменений в головном мозге, которые происходят в результате длительных занятий как спортом, так и другими видами двигательной активности.

Постановка проблемы

В книге научно-популярного характера «Изменчивость и гениальность» известный специалист в области морфологии головного мозга профессор С.В. Савельев [8] как в первом, так и в последующих изданиях пишет следующее: «При интенсивном занятии физкультурой максимальное усиление кровотока приходится на моторные центры и вестибулярный аппарат. В других областях мозга кровоток заметно не увеличивается, поэтому интенсивные занятия спортом обычно отрицательно сказываются на интеллекте, и наоборот. Это происходит из-за того, что однонаправленная деятельность увеличивает локальный кровоток только в востребованных областях мозга. Сосуды

функционально невостребованных областей сохраняют невысокий исходный кровоток. Если такая ситуация сохраняется долго, то капилляры редко нагружаемых областей постепенно окклюдзируют, а участок неокортекса первым подвергается старческим изменениям» [8, с. 31–32]. Далее: «Для преодоления <...> проблем существуют эмпирические подходы, считающиеся очень „эффективными“. Традиционное заблуждение построено на массовом убеждении о пользе занятий спортом для сохранения продолжительной активности мозга. Если целью является сохранение мозгового представительства *двигательно-моторного* аппарата, то разнообразные виды спорта являются во всех отношениях самым лучшим средством. Однако, как указывалось выше, при двигательных нагрузках кровотока и метаболизм нейронов *повышаются только в сенсомоторных областях мозга. Остальные области мозга кровоснабжаются на нижнем пределе метаболизма.*

Вполне понятно, что в двигательных областях будет сохранена идеальная ситуация как с сосудами, так и с нейронами. Ишемическая гибель нейронов от локальной окклюзии капилляров в сенсомоторных областях будет очень замедлена. Вместо этого внутри нейронов начнет интенсивно накапливаться липофусцин, снижая их функциональные возможности. Параллельное снижение кровотока в областях мозга, не вовлеченных в двигательную активность, будет приводить к постепенному увеличению патогенетических процессов и гибели нейронов. По этим причинам *чрезмерное увлечение спортом вызывает не только положительные, но и отрицательные последствия, сказывающиеся на интеллектуальном статусе человека*» (курсив мой. — А. Р.) [8, с. 47]. Это же мнение сегодня многократно воспроизводится С.В. Савельевым в материалах, размещенных в интернете. Сразу зададим вопрос: что такое двигательно-моторный аппарат? Существуют термины «двигательный аппарат» или «моторный аппарат». Какой спортсмен имеется в виду? В программу Олимпийских игр входят несколько десятков видов спорта, принципиально отличающиеся друг от друга по роду деятельности.

Современное представление о микроциркуляции в головном мозге

Приведенные цитаты С.В. Савельева демонстрируют искаженное понимание им микроциркуляции мозга. Его мнение не подтверждено ссылками на конкретные исследования, хотя ссылки в научно-популярных изданиях не обязательны. Неподготовленный читатель и так поверит любому слову профессора. Возникают вопросы к С.В. Савельеву: почему он выделяет только капилляры как начало диффузии кислорода из эритроцитов к нейронам? Данные какого года исследований привели его к такому убеждению? К моменту написания его книги «почти 100-летняя парадигма А. Крога об исключительности роли

в газообмене между кровью и тканями капилляров» была отменена [4, с. 5]. Оказалось, что ткани мозга значительную часть кислорода получают через оболочку артериол диаметром от 10 до 100 мкм. На сегодняшний день известно, что до 50 % кислорода (!) начинает свою диффузию к нейронам через стенки мелких и мельчайших артерий. В ткани создается своеобразное поле напряжений кислорода [2–4, 32 и др.].

Известно, что в нейронах, как и в мозге в целом, нет запаса кислорода и макроэргов. Энергетические потребности мозга и отдельных нейронов каждую секунду целиком зависят от притока крови. Поэтому для нормальной работы мозга необходима жесткая синхронность между потреблением энергии нейронами и региональным кровотоком [4]. Один из возможных механизмов, обеспечивающих эту синхронность, был найден при использовании современных методов визуализации движений крови в микрососудах и диффузии кислорода в ткани мозга, анализа и обобщения данных математическими моделями. Показано, что локомоции значительно увеличивают глобальную оксигенацию мозга, особенно в областях, участвующих в этих движениях, а также, подчеркнем это, в лобной коре и некоторых подкорковых образованиях. При этом колебания тесно коррелируют с частотой дыхания и фазой дыхательного цикла. Таким образом, частота дыхания является ключевым модулятором церебральной оксигенации [37]. Авторы этой серии исследований подчеркивают, что, несмотря на то что эксперименты проводились на мышах, полученные закономерности являются общими свойствами млекопитающих и человека. Данное утверждение предполагает, что дыхание может играть более важную роль в оксигенации головного мозга у человека, чем было принято считать ранее, потому что частота дыхания активно модулируется во время когнитивных задач, усиливается после слуховой или зрительной стимуляции, а характер дыхания у человека, имея индивидуальные особенности, может влиять на динамику церебрального кислорода [34]. Было также показано, что дыхание активно корректируется во время когнитивных задач у людей, а его динамика позволяет прогнозировать выполнение задачи [29, 37]. Опуская подробное изложение механизмов, определяющих координацию дыхательных движений и глобальной активности мозга, следует отметить существующее согласие мнений, что глобальная активность мозга координируется с фазой и частотой дыхания как у животных, так и у человека [31, 35, 37]. Капилляры, образующие сети, значительно различаются по длине, плотности и расположению относительно нейронов в разных зонах мозга, скорости перемещения в них эритроцитов в каждый момент. Регуляция кровотока в капиллярной сети основана на взаимодействии нескольких факторов, подробное рассмотрение которых объемно и выходит за рамки цели настоящей статьи. Можно лишь сказать, что процитированные утверждения С.В. Савельева никакого отношения к современному пониманию механизмов, регулирующих

перфузию в головном мозге, а следовательно, перемещение кислорода к нейронам, не имеют.

Особенности различных видов спорта

Следуя научной логике, зададимся вопросами: что такое интеллект у спортсмена? Как он измеряется и с каким интеллектом сравнивается? В каких видах спорта интеллект имеет значение для победы или реализации индивидуального уровня подготовленности спортсмена в соревнованиях?

Чтобы самим ответить на эти вопросы сделаем некоторое не физиологическое отступление. Возьмем в качестве примера характер деятельности на футбольном поле знаменитого полузащитника З. Зидана, выдающиеся двигательные способности которого отметил однажды С.В. Савельев. Действия полузащитника определяются целью и задачами тактики игры, которые перед матчем разработаны тренером, а в профессиональных командах высших лиг — специальной группой тренеров-аналитиков. Все технико-тактические действия команды подчинены реализации этой цели. Полузащитники постоянно организуют и перестраивают взаимодействия игроков своей команды в зависимости от встречных действий противника. Итог матча, особенно высокого уровня, решается прежде всего способностью коллективно, в значительной мере под руководством полузащитника, добиваться достижения цели при постоянной смене условий решения игровых задач. Тактические действия команды строятся заранее, их отрабатывает тренерский состав в процессе подготовки к конкретному матчу с определенным соперником обычно в течение недели, предшествующей матчу. Разучивание действий проводится с каждым футболистом на каждой игровой позиции. Таким образом, успех футбольной команды зависит не столько от качества двигательных навыков каждого футболиста, то есть от набора программ в ЦНС, которые автоматически запускают в работу опорно-двигательный аппарат. Успех обеспечивается выбором и реализацией программ поведения, определяющих действия футболиста в процессе матча. Тактика игрового поведения и смена игровых взаимодействий осуществляется постоянной мобилизацией префронтальных и нижнетеменных ассоциативных полей. Эти поля вовлекают в активность премоторную и моторную кору, а также все необходимые нижерасположенные центры, организующие движения. Для подобных действий нужен специально подготовленный интеллект, обеспечивающий игровое мышление футболиста. З. Зидан, завершивший карьеру как футболист, сегодня признан одним из выдающихся футбольных тренеров.

Если рассматривать работу вратаря в любом игровом виде спорта, то суть построения его действий заключается в анализе позиций игроков команды противника, которые могут нанести завершающий удар по воротам (мячом, шайбой), а также в анализе перемещений всех ближних и дальних игроков, способных повлиять на неожиданные изменения игровой ситуации перед воротами. Фактически

действия вратаря — это непрерывный аналитический процесс, который является функцией ассоциативных областей коры. Вратарь заранее готовится к противодействию конкретным игрокам очередной команды соперника, чтобы «читать» их перемещения и своим поведением опережать их действия.

Особого внимания заслуживает тренировка фигуристов. После окончания очередного соревновательного периода и небольшого отдыха фигурист приступает к подготовке программы выступлений для следующего сезона. В процесс подготовки входит, как разучивание новых прыжков, так и совершенствование прыжков, ранее освоенных и используемых в предыдущих программах, а также связующих компонентов между этими элементами. Все компоненты программы составляют художественную композицию, которая строго сопряжена с музыкальным сопровождением. В процесс подготовки (разучивания) новой программы входит освоение новых, значительно более сложных многооборотных прыжков. Кроме того, идет непрерывная работа по совершенствованию основных двигательных качеств фигуриста: силы, быстроты, выносливости и, выделим особо, вестибулярной устойчивости [5]. Для стабильного выполнения всех элементов композиции, которая обеспечивается названными двигательными качествами в условиях жесткого эмоционального стресса в очередном соревновании, необходимо постоянное совершенствование и/или обновление уже исполняемых элементов с применением современных технических средств подготовки. Обновление композиции — это постоянная мобилизация переключений в организации движений не только прецентральной областью коры, но и ассоциативными полями всех анализаторов и мозжечком.

Учитывая, что фигуристы тренируются по несколько часов в день, можем себе представить количество времени, в течение которого происходит регулярный запуск двигательных программ, постоянный контроль качества их выполнения и инициация коррекции движений, осуществляемая посредством влияний фронтальной и префронтальной, а также нижнетеменной области коры. Следует особо подчеркнуть особенности работы мозга (фигуриста, гимнаста), которые возникают в условиях соревнований. Реализация мозгом двигательной программы нарушается при возникновении эмоционального стресса. Гормональный всплеск затрудняет оптимальные, «отлаженные» в продолжение многочисленных тренировок, взаимодействия всех уровней организации движений. Только иницирующее влияние лобных областей коры позволяет сохранять оптимальный баланс взаимодействия всех уровней ЦНС, выполняющих двигательные программы в этих условиях. Приведенные здесь рассуждения об организации движений человека физиология высшей нервной деятельности изучает на протяжении многих лет. Для отчетливого понимания формирования и управления движениями ЦНС человека можно порекомендовать уже цитированную выше лекцию В.А. Дубынина [1].

Данные о структурных изменениях в головном мозге человека в результате длительных занятий физическими упражнениями

Цитированные выше высказывания автора популярной книги не дают шансов рядовому читателю задуматься об удивительной пластичности микроциркуляции в головном мозге и способности кровотока перестраиваться при изменениях многочисленных факторов, регулирующих его обеспечение кислородом. Несмотря на то что в области изучения структуры ЦНС С.В. Савельев является одним из ведущих специалистов, обоснованно сформулировавшим идею «церебрального сортинга» [7–9] и написавшим полезные книги для понимания созревания и развития мозга человека [10, 11], создается впечатление, что автор не проникся современным пониманием организации функций головного мозга, при различной профессиональной мышечной деятельности и в особенности разнообразием и спецификой активности мозга при занятиях различными видами спорта.

Физиологам, патофизиологам, спортивным физиологам, спортивным врачам, врачам любого профиля, тренерам и преподавателям физической культуры и всем читателям книг С.В. Савельева рекомендую статью S.A.H. Batouli и V. Saba [12], в которой подробно, на современном методологическом уровне рассматриваются морфологические изменения в мозге человека как результат длительных занятий различными видами физических упражнений.

Из огромного потока информации по теме адаптации мозга при мышечной активности авторы тщательно отобрали 52 работы из 5 основных баз данных. Работы отвечали современным требованиям по адекватности методов визуализации различных областей мозга, точности измерений структур и др. В исследованиях фигурировали 4684 участника (2562 женщины) в широком возрастном диапазоне. Изучалось изменение структуры мозга человека в результате воздействия многих видов физической активности: от аэробных упражнений, боевых искусств, силовых тренировок до таких занятий, как игра в гольф, жонглирование, танцы, дайвинг. Были описаны ассоциативные области коры, которые на сегодня известны как области, обеспечивающие движения человека. К ним относятся передняя лобная и префронтальная кора, средняя лобная и прецентральная извилины, дополнительная моторная область, задняя теменная кора, средняя и нижняя височные извилины и многие другие зоны, об исследованиях которых авторы дают большой объем ссылок. Только небольшая часть из них представлена в данной публикации. Любой читатель, найдя их в интернете, может сам убедиться насколько тщательно S.A.H. Batouli и V. Saba анализировали структурные изменения (как объема, так и толщины коры) в рассматриваемых областях мозга [15–17, 19–21, 24, 28, 33, 36].

Совершенно очевидно, что достоверные изменения объема рассматриваемых областей (как подкорковых

образований, так и первичных, вторичных и ассоциативных полей коры) возможны только при условии их усиленного и стабильного кровоснабжения при соответствующих упражнениях. Авторы [12] установили и вынесли в заголовки статьи тот факт, что по крайней мере 80 % серого вещества головного мозга человека подвержены благоприятным изменениям в результате регулярных занятий физическими упражнениями.

Следует подчеркнуть, что S.A.H. Batouli и V. Saba в начале своей статьи указали на отсутствие подхода к обобщению огромного количества данных о структурных изменениях в мозге при занятиях физическими упражнениями, то есть отсутствию своеобразной карты, которая показала бы общее увеличение влияния физической активности на структуру мозга, и они впервые предоставили такую карту. Однако подсчет общего количества структурных изменений головного мозга вызвал обоснованные замечания. Несмотря на то что обзор был проведен очень тщательно, имеются оппоненты, не согласные с общим выводом, который преувеличивает изложенные в публикациях данные [18]. Была предложена другая формулировка вывода: «Несколько исследований продемонстрировали, что определенные области мозга подвержены влиянию физической активности, о чем свидетельствуют изменения объема и толщины коры на протяжении жизни и в разных популяциях. Таким образом, трудно сформулировать окончательное утверждение относительно общего процента мозга, который может быть изменен физической активностью. Необходимы дополнительные исследования, чтобы пролить свет на эту тему, особенно в более молодых группах населения, в которых существует значительно меньшая доля исследований» [18]. Справедливости ради следует заметить, что общая доля структурных изменений не имеет особого значения для наших рассуждений, потому что цель настоящей статьи — убедительно продемонстрировать участие многих, в том числе и ассоциативных, областей коры в обеспечении двигательной активности человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что при регулярных занятиях физическими упражнениями структурным изменениям подвержены многие области мозга. Утверждения С.В. Савельева не соответствуют как современной концепции регуляции перфузии, так и экспериментально установленным фактам функционального взаимодействия различных

корковых и подкорковых механизмов произвольных движений человека.

В заключение можно процитировать один из последних абзацев статьи S.A.H. Batouli и V. Saba [12] вместе со ссылками, которые дают сами авторы. Существуют доказательства того, что образ жизни, богатый психическими и физическими проблемами, помогает поддерживать когнитивное и общее здоровье у пожилых лиц [25], что противодействует возрастному когнитивному дефициту [23]. Физическая активность, как специфический компонент образа жизни, также продемонстрировала улучшение когнитивных способностей [26], замедление скорости когнитивного старения [30], сохранение ткани мозга [14] и улучшение резерва мозга для повышения устойчивости к нейродегенерации у пожилых людей [22]. Несмотря на то что влияние физической активности на объем мозга более отчетливо наблюдается у пожилых, молодой возраст является лучшим периодом жизни для применения физических упражнений. Таким образом, быть физически более активным в подростковом возрасте [27] или в среднем возрасте [13] полезно для когнитивных функций в зрелом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией. Вклад автора: А.С.Радченко — написание статьи, анализ данных, разработка общей концепции.

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. youtube.com [Электронный ресурс]. Дубынин Вячеслав: Мозг и движение. 2018. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=XNMghUG3YDA&t=4445s>
2. Иванов К.П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т. 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. Санкт-Петербург: Наука, 1993. 272 с.
3. Иванов К.П. Современные представления о транспорте кислорода в тканях // Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32, № 4. С. 3–22.
4. Иванов К.П. Гипоксия мозга и гибель нейронов вследствие нарушения микроциркуляции мозгового кровообращения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010. Т. 9, № 2. С. 5–17. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-2-5-17

5. Мишин А.Н., Шапиро В.А. Фигурное катание как космической полет. Санкт-Петербург: Реноме, 2015. 296 с.
6. Радченко А.С., Давыдов В.В., Калинин А.Н. Многолетняя циклическая аэробная тренировка сохраняет здоровье мозга человека в пожилом возрасте (краткий обзор иностранной литературы) // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24, № 4. С. 152–163. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164152-163
7. Савельев С.В. Атлас мозга человека. Москва: ВЕДИ, 2005. 400 с.
8. Савельев С.В. Изменчивость и гениальность. Москва: ВЕДИ, 2012. 128 с.
9. Савельев С.В. Церебральный сортинг. Москва: ВЕДИ, 2016. 232 с.
10. Савельев С.В. Морфология сознания: в 2 т. Т. 1. Изд. 2, испр. и доп. Москва: ВЕДИ, 2020. 224 с.
11. Савельев С.В. Морфология сознания: в 2 т. Т. 2. Москва: ВЕДИ, 2021. 208 с.
12. Batouli S.A.H., Saba V. At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: A review study // Behav Brain Res. 2017. Vol. 332. P. 205–217. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.002
13. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., et al. Quantification of biological aging in young adults // PNAS. 2015. Vol. 112, No. 30. P. E4104–E4110. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
14. Benedict C., Brooks S.J., Kullberg J., et al. Association between physical activity and brain health in older adults // Neurobiol Aging. 2003. Vol. 34, No. 1. P. 83–90. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.013
15. Caspers S., Zilles K., Laird A.R., Eickhoff S.B. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain // Neuroimage. 2010. Vol. 50, No. 3. P. 1148–1167. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.112
16. Chouinard P.A., Paus T. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex // Neurosci. 2006. Vol. 12, No. 2. P. 143–152. DOI: 10.1177/1073858405284255
17. Doyon J., Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills // Curr Opin Neurobiol. 2005. Vol. 15, No. 2. P. 161–167. DOI: 10.1016/j.conb.2005.03.0
18. Esteban-Cornejo I., Catena A., Hillman C.H., et al. Commentary: At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: a review study // Front Hum Neurosci. 2018. Vol. 12. ID 195. DOI: 10.3389/FNHUM.2018.00195
19. Gerber P., Schlaffke L., Heba S., et al. Juggling revisited — A voxel-based morphometry study with expert jugglers // Neuroimage. 2014. Vol. 95. P. 320–325. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.023
20. Goble D.J., Coxon J.P., Van Impe A., et al. The neural control of bimanual movements in the elderly: brain regions exhibiting age-related increases in activity, frequency-induced neural modulation, and task-specific compensatory recruitment // Hum Brain Mapp. 2010. Vol. 31. P. 1281–1295. DOI: 10.1002/hbm.20943
21. Golby A., Poldrack R., Brewer J., et al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding // Brain. 2001. Vol. 124, No. 9. P. 1841–1854. DOI: 10.1093/BRAIN/124.9.1841
22. Gordon G.R.J., Choi H.B., Rungta R.L., et al. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles // Nature. 2008. Vol. 456. P. 745–749. DOI: 10.1038/nature07525
23. Grazina R., Massano J. Physical exercise and Parkinson's disease: influence on symptoms, disease course and prevention // Rev Neurosci. 2013. Vol. 24, No. 2. P. 139–152. DOI: 10.1515/revneuro-2012-0087
24. Grefkes C., Fink G.R. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys // J Anat. 2005. Vol. 207, No. 1. P. 3–17. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x
25. Hertzog C., Kramer A.F., Wilson R.S., Lindenberger U. Enrichment effects on adult cognitive development // Psychol Sci Public Inheres. 2008. Vol. 9, No. 1. P. 1–65. DOI: 10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x
26. Kattenstroth J.-C., Kolankowska I., Kalisch T., Dinse H.R. Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-Year dancing activities // Front Aging Neurosci. 2010. Vol. 2. ID 31. DOI: 10.3389/fnagi.2010
27. Middleton L.E., Barnes D.E., Lui L.Y., Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age // J Am Geriatr Soc. 2010. Vol. 58, No. 7. P. 1322–1326. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02903.x
28. Milham M.P., Erickson K.I., Banich M.T., et al. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task // Brain Cogn. 2002. Vol. 49, No. 3. P. 277–296. DOI: 10.1006/brcg.2001.1501
29. Perl O., Ravia A., Robinson M., et al. Human non-olfactory cognition phase-locked with inhalation // Nat Hum Behav. 2019. Vol. 3. P. 501–512. DOI: 10.1038/s41562-019-0556-z
30. Richards M., Hardy R., Wadsworth M.E.J. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort // Soc Sci Med. 2003. Vol. 56, No. 4. P. 785–792. DOI: 10.1016/S0277-9536(02)00075-8
31. Rojas-Libano D., Wimmer del Solar J., Aguilar-Rivera M., et al. Local cortical activity of distant brain areas can phase-lock to the olfactory bulb's respiratory rhythm in the freely behaving rat // J Neurophysiol. 2018. Vol. 120, No. 3. P. 960–972. DOI: 10.1152/jn.00088.2018
32. Sakadžić S., Mandeville E.T., Gagnon L., et al. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue // Nat Commun. 2014. Vol. 5. ID 5734. DOI: 10.1038/NCOMMS6734
33. Schlaffke L., Lissek S., Lenz M., et al. Sports and brain morphology — a voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists // Neuroscience. 2014. Vol. 259. P. 35–42. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.046
34. Shea S.A. Behavioural and arousal-related influences on breathing in humans // Exp Physiol. 1996. Vol. 81, No. 1. P. 1–26. DOI: 10.1113/EXPPHYSIOL.1996.SP003911
35. Tort A.B.L., Brankack J.A. Draguhn. Respiration-entrained brain rhythms are global but often overlooked // Trends Neurosci. 2018. Vol. 41, No. 4. P. 186–197. DOI: 10.1016/j.tins.2018.01.007
36. Weinstein A.M., Voss M.W., Prakash R.S., et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume // Brain Behav Immun. 2012. Vol. 26, No. 5. P. 811–819. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.008
37. Zhang Q., Roche Q.M., Gheres K.W., et al. Cerebral oxygenation during locomotion is modulated by respiration // Nat Commun. 2019. Vol. 10, No. 1. ID 5515. DOI: 10.1038/S41467-019-13523-5

REFERENCES

1. youtube.com [Internet]. Dubynin Vyacheslav: Mozg i dvizhenie. 2018. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=XNMGHUG3YDA&t=4445s> (In Russ.)
2. Ivanov K.P. Osnovy ehnergetiki organizma: Teoreticheskie i prakticheskie aspekty. T. 2. Biologicheskoe okislenie i ego obespechenie kislorodom. Saint Petersburg: Nauka, 1993. 272 p. (In Russ.)
3. Ivanov K.P. Modern ideas of oxygen transport from blood to tissue. *Progress in physiological science*. 2001;32(4):3–22. (In Russ.)
4. Ivanov K.P. Brain hypoxia and death of neurons as the result of disorder of microcirculation in the brain and of regional brain circulation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(2):5–17. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-2-5-17 (In Russ.)

5. Mishin AN, Shapiro VA. *Figurnoe katanie kak kosmicheskoi polet*. Saint Petersburg: Renome, 2015. 296 p. (In Russ.)
6. Radchenko AS, Davydov BB, Kalinichenko AN. Long-term cyclic aerobic training preserves the brain's health in elderly persons (brief review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(4):152–163. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164152–163
7. Savel'ev SV. *Atlas mozga cheloveka*. Moscow: VEDI, 2005. 400 p. (In Russ.)
8. Savel'ev SV. *Izmenchivost' i genial'nost'*. Moscow: VEDI, 2012. 128 p. (In Russ.)
9. Savel'ev SV. *Tserebral'nyi sorting*. Moscow: VEDI, 2016. 232 p. (In Russ.)
10. Savel'ev SV. *Morfologiya soznaniya: v 2 t. T. 1. izd. 2, ispr. i dop.* Moscow: VEDI, 2020. 224 p. (In Russ.)
11. Savel'ev SV. *Morfologiya soznaniya: v 2 t. T. 2.* Moscow: VEDI, 2021. 208 p. (In Russ.)
12. Batouli SAH, Saba V. At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: A review study. *Behav Brain Res*. 2017;332:205–217. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.002
13. Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *PNAS*. 2015;112(30):E4104–E4110. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
14. Benedict C, Brooks SJ, Kullberg J, et al. Association between physical activity and brain health in older adults. *Neurobiol Aging*. 2003;34(1):83–90. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.013
15. Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage*. 2010;50(3):1148–1167. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.112
16. Chouinard PA, Paus T. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neurosci*. 2006;12(2):143–152. DOI: 10.1177/1073858405284255
17. Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(2):161–167. DOI: 10.1016/j.conb.2005.03.0
18. Esteban-Cornejo I, Catena A, Hillman CH, et al. Commentary: At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: a review study. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:195. DOI: 10.3389/FNHUM.2018.00195
19. Gerber P, Schlaffke L, Heba S, et al. Juggling revisited — A voxel-based morphometry study with expert jugglers. *Neuroimage*. 2014;95:320–325. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.023
20. Goble DJ, Coxon JP, Van Impe A, et al. The neural control of bimanual movements in the elderly: brain regions exhibiting age-related increases in activity, frequency-induced neural modulation, and task-specific compensatory recruitment. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:1281–1295. DOI: 10.1002/hbm.20943
21. Golby A, Poldrack R, Brewer J, et al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 2001;124(9):1841–1854. DOI: 10.1093/BRAIN/124.9.1841
22. Gordon GRJ, Choi HB, Rungta RL, et al. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*. 2008;456:745–749. DOI: 10.1038/nature07525
23. Grazina R, Massano J. Physical exercise and Parkinson's disease: influence on symptoms, disease course and prevention. *Rev Neurosci*. 2013;24(2):139–152. DOI: 10.1515/revneuro-2012-0087
24. Grefkes C, Fink GR. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat*. 2005;207(1):3–17. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x
25. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment effects on adult cognitive development. *Psychol Sci Public Inheres*. 2008;9(1):1–65. DOI: 10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x
26. Kattenstroth J-C, Kolankowska I, Kalisch T, Dinse HR. Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-Year dancing activities. *Front Aging Neurosci*. 2010;2:31. DOI: 10.3389/fnagi.2010
27. Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1322–1326. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02903.x
28. Milham MP, Erickson KI, Banich MT, et al. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain Cogn*. 2002;49(3):277–296. DOI: 10.1006/brcg.2001.1501
29. Perl O, Ravia A, Rubinson M, et al. Human non-olfactory cognition phase-locked with inhalation. *Nat Hum Behav*. 2019;3:501–512. DOI: 10.1038/s41562-019-0556-z
30. Richards M, Hardy R, Wadsworth MEJ. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Soc Sci Med*. 2003;56(4):785–792. DOI: 10.1016/S0277-9536(02)00075-8
31. Rojas-Libano D, Wimmer del Solar J, Aguilar-Rivera M, et al. Local cortical activity of distant brain areas can phase-lock to the olfactory bulb's respiratory rhythm in the freely behaving rat. *J Neurophysiol*. 2018;120(3):960–972. DOI: 10.1152/jn.00088.2018
32. Sakadžić S, Mandeville ET, Gagnon L, et al. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue. *Nat Commun*. 2014;5:5734. DOI: 10.1038/NCOMMS6734
33. Schlaffke L, Lissek S, Lenz M, et al. Sports and brain morphology – a voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists. *Neuroscience*. 2014;259:35–42. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.046
34. Shea SA. Behavioural and arousal-related influences on breathing in humans. *Exp Physiol*. 1996;81(1):1–26. DOI: 10.1113/EXPPHYSIOL.1996.SP003911
35. Tort ABL, Brankack JA, Draguhn. Respiration-entrained brain rhythms are global but often overlooked. *Trends Neurosci*. 2018;41(4):186–197. DOI: 10.1016/j.tins.2018.01.007
36. Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav Immun*. 2012;26(5):811–819. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.008
37. Zhang Q, Roche QM, Gheres KW, et al. Cerebral oxygenation during locomotion is modulated by respiration. *Nat Commun*. 2019;10(1):5515. DOI: 10.1038/S41467-019-13523-5

ОБ АВТОРЕ

Александр Сергеевич Радченко, д-р биол. наук, профессор кафедры физического воспитания; адрес: Россия, 192236, Санкт-Петербург, ул. Фучика, д. 15; eLibrary SPIN: 2019-3266. E-mail: radcha@mail.ru

AUTHOR INFO

Alexandr S. Radchenko, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Physical Education Department, ; address: 15, Fuchika st., Saint Petersburg, 192236, Russia; eLibrary SPIN: 2019-3266. E-mail: radcha@mail.ru

УДК 53 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321340>

И.П. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 275-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии)

П.Д. Шабанов

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

Работа посвящена становлению фармакологии как науки в стенах Медико-хирургической академии, основанной в 1798 г. Основная цель работы — освятить деятельность известного отечественного физиолога и естествоиспытателя И.П. Павлова в области экспериментальной и клинической фармакологии, выполненным, в основном, в ранний период его работы в Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии (1879–1895). Анализируются научные публикации И.П. Павлова в этой области, главным образом работы по использованию горечей в качестве стимуляторов аппетита, растительных препаратов кардиотонического действия, полученных из горьцвета весеннего, ландыша, морозника, использование препаратов кофеина и брома для лечения неврозов. Кроме научной деятельности описано становление И.П. Павлова как лектора, его особенности преподавания, введение демонстрации опытов на животных при чтении лекций, разъяснение механизмов воспроизводимых физиологических и фармакологических явлений. Также описан внедренческий аспект теоретических разработок И.П. Павлова в практическую медицину.

Ключевые слова: И.П. Павлов; экспериментальная фармакология; горечи; горьцвет весенний; ландыш; морозник; лечение неврозов.

Как цитировать:

Шабанов П.Д. И.П. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 275-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 4. С. 93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321340>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321340>

I.P. Pavlov as an experimental pharmacologist (to the 275th anniversary of the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy)

Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The work is devoted to the formation of pharmacology as a science within the walls of the Medico-Surgical Academy, founded in 1798. The main purpose of the work is to sanctify the activities of the famous Russian physiologist and naturalist I.P. Pavlov in the field of experimental and clinical pharmacology, performed mainly in the early period of his work at the Medico-Surgical (Military Medical) Academy (1879–1895). The scientific publications of I.P. Pavlov in this area, mainly works on the use of bitterness as appetite stimulants, herbal preparations of cardiotonic action obtained from *Adonis vernalis*, lily of the valley, hellebore, the use of caffeine and bromine preparations for the treatment of neuroses were analyzed. In addition to scientific activity, the formation of I.P. Pavlov as a lecturer, his features of teaching, the introduction of demonstrations of experiments on animals during lectures, explanation of the mechanisms of reproducible physiological and pharmacological phenomena were described. The implementation aspect of the theoretical developments of I.P. Pavlov in practical medicine was revealed as well.

Keywords: I.P. Pavlov; experimental pharmacology; bitterness; *Adonis vernalis*; lily of the valley; hellebore; treatment of neuroses.

To cite this article:

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

Received: 13.10.2022

Accepted: 30.11.2022

Published: 28.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

В XVIII в. фармакология как дисциплина отдельно не преподавалась, а входила в преподавание курса, известного «*materia medica*», или лекарственное вещество-слово. Кафедра под названием «ботаники и материи медики» была одной из 7 первых кафедр при учреждении императором Павлом I Медико-хирургической академии 18 декабря 1798 г. на базе Санкт-Петербургского врачебного училища. Материя медики включала, помимо фармакологии, фармагнозию (науку о лекарственном сырье растительного и животного происхождения) и фармацию (науку об изготовлении лекарств). Первым профессором курса «ботаники и материи медики» стал Карл (Иоганн Христиан) Рингебройг (1754–1802). Он приехал в Россию из Вестфалии в 1783 г., закончив Геттингентский университет. В 1786 г. был удостоен профессорского звания и назначен преподавать ботанику, материю медики и химию в Кронштадтском врачебном училище, после упразднения которого, как хороший педагог, был назначен преподавать материю медики и судебную медицину в Медико-хирургическую академию. Он же, по старшинству выслуги лет на государственной службе, стал первым председателем, состоявшим в заседании Конференции профессоров Академии, то есть ее руководителем [1].

Согласно уставу Медико-хирургической академии от 28.06.1808 г., кафедру переименовали в кафедру «ботаники и фармакологии», хотя сам термин «фармакология» в тот период широко не применялся, и даже первый учебник по фармакологии на русском языке, написанный заведующим кафедрой А.П. Нелюбиным (1827), назывался «Фармакография, или химико-врачебные предписания приготовления и употребления новейших лекарств».

В XIX в. в Медико-хирургической академии кафедрой ботаники и фармакологии, впоследствии — фармакологии и рецептурой и общей терапии (1829–1838), ботаники, фармакологии и рецептуры с токсикологией (1838–1851), фармакологии и рецептуры (1851–1876), фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах (1876–1914) руководили разные ученые, внесшие разный по значимости вклад в развитие дисциплины: Смеловский Тимофей Андреевич (1802–1808), Стефан Фридрих Христианович (1808), Рудольф Иоганн Генрих (1808–1809), Петров Язон Васильевич (1809–1823), Нелюбин Александр Петрович (1824–1829), Калинин-Гелита Осип Федорович (1829–1833), Спасский Иван Тимофеевич (1833–1838), Горяинов Павел Федорович (1838–1851), Кулаковский Генрих Казимирович (1851–1867), Забелин Осип Викентьевич (1868–1875), Сущинский Петр Петрович (1876–1889), Павлов Иван Петрович (1890–1895), Костюрин Степан Дмитриевич (1895–1898) [2].

Иван Петрович Павлов — физиолог и фармаколог

Крупнейший физиолог современности, первый русский лауреат Нобелевской премии в области физиологии

и медицины (1904) Иван Петрович Павлов (1849–1936) внес неоценимый вклад в физиологию пищеварительной системы и высшей нервной деятельности. Его имя традиционно связывают только с физиологией, часто забывая, что в творческой биографии ученого были значительные по времени периоды, когда он занимался исключительно вопросами влияния фармакологических средств на разные функции организма (работу сердца и сосудов, пищеварительные железы, центральную нервную систему). Это касается периода работы И.П. Павлова в физиологической лаборатории при кафедре факультетской (академической) терапии (1879–1889) Медико-хирургической академии (с 1881 г. Военно-медицинской академии), периода руководства И.П. Павловым кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах Военно-медицинской академии (1890–1895), а также периода изучения условных рефлексов с помощью фармакологических агентов (в основном в Институте экспериментальной медицины в 1908–1936) и переноса части этих данных в психиатрическую клинику, главным образом для целей лечения неврозов с помощью бромидов и кофеина. Это дает нам основание рассматривать И.П. Павлова не только как физиолога, но и как фармаколога, о чем не раз писали его ученики и последователи [3, 4]. Благодаря И.П. Павлову фармакологические агенты в качестве инструмента воздействия на физиологические функции стали неотъемлемой частью физиологического эксперимента.

Начало деятельности И.П. Павлова в Военно-медицинской академии. Руководство кафедрой фармакологии

Иван Петрович Павлов возглавлял кафедру фармакологии Императорской Военно-медицинской академии с 1890 по 1895 гг. Место заведующего кафедрой фармакологии академии освободилось в связи с уходом из академии профессора П.П. Сущинского (1842–1894), до этого возглавлявшего кафедру в течение 13 лет (1876–1889).



Фото 1. Петр Петрович Сущинский

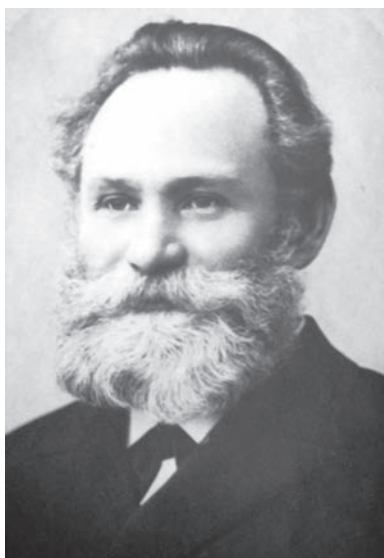


Фото 2. Иван Петрович Павлов



Фото 3. Степан Дмитриевич Костюрин

Сам П.П. Суцинский активно проводил политику частичного пересмотра Государственной фармакопеи и ввел на кафедре исследование разных фармакологических препаратов на животных с целью подтверждения либо опровержения заявленных в инструкции по применению свойств препаратов. За период работы П.П. Суцинского (фото 1) на кафедре под его руководством было выполнено 16 докторских диссертаций в различных областях фармакологии. С 1888 г. П.П. Суцинский, будучи известным специалистом в области фармакологии, был привлечен для «заведывания Кавказскими минеральными водами». В начале (1888–1889) это было сделано на основе прикомандирования с сохранением места в академии, затем, после ухода из академии в связи с 25-летней выслугой, П.П. Суцинский получил высокую государственную должность Правительственного комиссара Кавказских минеральных вод (1889–1894), на которой оставался вплоть до своей кончины. На освободившееся в 1890 г. место заведующего кафедрой фармакологии конференцией академии был избран экстраординарный профессор Томского университета Иван Петрович Павлов.

До этого назначения И.П. Павлова (фото 2) многое связывало с Военно-медицинской академией. Он родился сентября 1849 г. в г. Рязани в семье священника Петра Дмитриевича Павлова. В 1870 г. после окончания Рязанской духовной семинарии поступил в Санкт-Петербургский университет на естественное отделение физико-математического факультета, которое окончил в 1875 г. со званием кандидата естествознания. Это не удовлетворило молодого И.П. Павлова, который решил получить еще и медицинское образование. Для воплощения своих планов он сразу же по окончании университета поступил на 3-й курс Императорской Медико-хирургической академии, которую должен был закончить в 1878 г., но провалил выпускной экзамен. Злые языки поговаривали, что он не захотел ехать в войска, поскольку в 1877–1878 гг. шла русско-турецкая

война, и практически всех выпускников академии мобилизовали служить в действующей армии. Тем не менее, И.П. Павлову пришлось учиться еще один незапланированный год и в 1879 г. он окончил академию с отличием, после чего был оставлен при академии на 2 года для подготовки к профессорскому званию. С 1879 г. по приглашению профессора С.П. Боткина в течение почти 10 лет (с двухлетним перерывом на заграничную стажировку) работал в физиологической лаборатории при его клинике, фактически руководя всеми фармакологическими и физиологическими исследованиями. Лаборатория представляла собой сравнительно небольшое двухэтажное деревянное здание в парке академии за корпусом, известным как «здание баронета Я. Вилие», где размещалась кафедра факультетской (академической) терапии. Здание было мало пригодно для проведения опытов, в нем даже не было электричества, но энтузиазм молодого И.П. Павлова позволил создать там реально работающую научную лабораторию (штат лаборатории был всего 3 человека). В 1883 г. И.П. Павлов защитил докторскую диссертацию на тему «Центробежные нервы сердца». В 1884 г. получил звание приват-доцента по кафедре физиологии и, согласно Устава академии, был командирован с научной целью на два года за границу. В период командировки работал в лабораториях Р. Гейденгайна и К. Людвига. По возвращении из заграничной командировки (1886) был прикомандирован к клиническому госпиталю и состоял ассистентом при физиологической лаборатории профессора С.П. Боткина, где руководил занятиями студентов и слушателей. В течение 1888–1889 гг. им был прочитан специальный курс по физиологии и фармакологической методике исследования сердечных средств [3]. В мае 1890 г. был избран экстраординарным профессором кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах, в 1895 г. — профессором кафедры физиологии, а в 1897 г. — ординарным профессором этой кафедры, где

проработал до 1925 г. С 1891 г. одновременно заведовал физиологическим отделом Института экспериментальной медицины, организованным при его участии. Эту должность он занимал до конца жизни (1936). В 1897 г. был опубликован труд И.П. Павлова «Лекции о работе главных пищеварительных желез», впоследствии переведенный на немецкий и английский языки (1901–1902), и удостоенный в 1904 г. Нобелевской премии.

По кафедре фармакологии в 1895 году И.П. Павлова сменил Д.С. Костюрин (фото 3), блестящий офицер, ученик и ставленник патолога В.В. Пашутина, руководителя Военно-медицинской академии в то время. К сожалению, ранняя смерть Д.С. Костюрина в 1898 г. не позволила ему развернуть широкомасштабные научные исследования на кафедре, которые с успехом были продолжены позднее Н.П. Кравковым (фото 4), также учеником профессора В.В. Пашутина, возглавлявшем кафедру фармакологии с 1899 г. по 1924 г., вплоть до своей смерти.

История назначения И.П. Павлова на должность экстраординарного профессора кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах Военно-медицинской академии в 1890 г. такова. Работая в физиологической лаборатории кафедры факультетской (академической) терапии академии, которую возглавлял С.П. Боткин в течение 28 лет (1861–1889), И.П. Павлов занимался в основном экспериментальными исследованиями, связанными с изучением действия сердечных гликозидов, щелочей и наркозных средств на организм. Лишь периодически его привлекали к преподаванию на кафедре. С.П. Боткин, человек, чрезвычайно разносторонний, помимо работы на кафедре, совмещал свою работу в академии с большой общественной и государственной деятельностью. Он был председателем Общества русских врачей в память Н.И. Пирогова (1878–1889), неизменным попечителем всех городских больниц Санкт-Петербурга (1886–1889), председателем комиссии при медицинском совете по вопросу об улучшении санитарных условий и уменьшения смертности в России, занимал и другие общественно-политические должности. Естественно, это приводило к тому, что делам кафедры С.П. Боткин уделял сравнительно немного времени, хотя эту деятельность любил более всего. Например, по воспоминаниям И.П. Павлова, он встречался с С.П. Боткиным по служебным делам всего несколько раз, хотя проработал в лаборатории при кафедре более 10 лет. В декабре 1889 г. С.П. Боткин умер, и уже не совсем молодой (40 лет) приват-доцент И.П. Павлов должен был определиться со своей дальнейшей судьбой. На тот период вакантных должностей профессорского состава в академии не было и И.П. Павлов подал на конкурс в Томский университет на вакантную должность экстраординарного профессора кафедры физиологии, на которую и был выбран заочно (февраль 1890 г.). В Томск И.П. Павлов не выезжал и в преподавании на кафедре в местном университете не приступал. Тем не менее, когда была объявлена конкурс на вакантную



Фото 4. Николай Павлович Кравков

должность экстраординарного профессора кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах академии (март 1890 г.), И.П. Павлов баллотировался на нее уже с позиции экстраординарного профессора Томского университета, что давало ему явные преимущества перед другими соискателями должности.

Сама история избрания И.П. Павлова на кафедру весьма интересна и поучительна. Кандидатуру И.П. Павлова на кафедру фармакологии рекомендовал и поддерживал известный русский физиолог профессор Военно-медицинской академии князь И.Р. Тарханов, который с симпатией относился к И.П. Павлову, ценя его талант и научные заслуги. В своем представлении конференции академии И.Р. Тарханов писал: «И.П. Павлов обращает на себя внимание тонкими экспериментально-физиологическими исследованиями: он руководил многими фармакологическими работами, проводимыми учениками С.П. Боткина на темы, заданные последним. Несомненно, из приват-доцента И.П. Павлова вырабатывается выдающийся фармаколог, когда он посвятит свою деятельность специально этому предмету».

Кроме И.П. Павлова на это место конкурировал приват-доцент кафедры фармакологии С.А. Попов, более 15 лет работавший на этой кафедре и имевший характеристику «уже готового и опытного преподавателя по всем отделам кафедры фармакологии с рецептурой и бальнеологией». 24 апреля 1890 г. конференция Военно-медицинской академии тайным голосованием избрала большинством голосов (17 избирательных шаров и 5 неизбиральных) И.П. Павлова.

Однако на следующем заседании конференции 7 мая того же года проф. Н.И. Соколов, занимавший в академии кафедру органической и общей химии, выступил с опротестованием этого избрания. В своем заявлении Н.И. Соколов утверждал, что И.П. Павлов «не имеет законного ценза» в фармакологии и не является специалистом в этой области. В то же время другой кандидат С.А. Попов, долго

работавший в области фармакологии, по заявлению профессора Н.И. Соколова, «имеет все права» для занятия этой кафедры. Н.И. Соколов утверждал, что конференция, избрав И.П. Павлова, а не С.А. Попова, нарушила устав академии о предпочтении лицам, имеющим большой стаж работы в данной специальности, и требовал пересмотра этого решения.

Оппонентом проф. Н.И. Соколова выступил проф. Р.И. Тарханов, рекомендовавший в свое время И.П. Павлова к избранию на должность профессора кафедры фармакологии. Р.И. Тарханов заявил, что «для прогресса фармакологии и связанного с нею успеха медицины важно не столько то, чтобы во главе фармакологии стояли люди давние специалисты по ней, шаблонным путем разрабатывающие ее, сколько то, чтобы они обладали основательной физиологической подготовкой и были даровитые экспериментаторы, так как только при этом условии разработка вопросов, касающихся влияния различных лекарственных средств на животный организм, может достигнуть той точности и полноты, без которых немыслим ход развития терапии» [4]. Конференция приняла решение не пересматривать результаты избрания И.П. Павлова, исходя из принципа «закон обратной силы не имеет», и отвергла претензии Н.И. Соколова. Так начался новый этап в деятельности И.П. Павлова как ученого.

Кафедра фармакологии в эти годы занимала 4 комнаты Естественно-исторического института академии, расположенного на Пироговской набережной. Одна из них служила для проведения острых опытов, а три других занимали кабинет профессора, операционная и кладовая. В подвале находился виварий, в котором содержались собаки и кролики. На кафедре И.П. Павлов читал главным образом курс фармакологии, учение же о минеральных водах по его просьбе конференцией академии было поручено С.А. Попову. Обязанности ассистента кафедры в начале исполнял доктор П.И. Буржинский, а затем с 4 мая 1891 г. по 1896 г. доктор Д.А. Каменский.

Необходимо несколько слов сказать и о сопернике И.П. Павлова по выборам на должность экстраординарного профессора — приват-доценте С.А. Попове. Сергей Александрович Попов был одноклассником И.П. Павлова. По окончании курса гимназии он поступил в Медико-хирургическую академию и окончил ее в 1872 г. лекарем с отличием, за что был награжден похвальным листом. Служил врачом в Туркестанском линейном батальоне, 116-м пехотном Малоярославском полку, 6-й резервной кавалерийской бригаде. В 1875 г. Главным военно-медицинским управлением был прикомандирован к Императорской медико-хирургической академии для изучения военной полевой хирургии. В 1876 г. прикомандирован к Санкт-Петербургскому Николаевскому военному госпиталю, где им был собран материал для докторской диссертации. В 1878 г. С.А. Попов представил и успешно защитил диссертацию на степень доктора медицины на тему: «Материал для фармакологии пилокарпина».

С 1 января 1882 г. утвержден ассистентом при кафедре фармакологии с оставлением должности младшего ординатора Санкт-Петербургского Николаевского военного госпиталя. С 1885 по 1896 гг. заведовал железнодорожной группой кавказских минеральных вод. В 1888–1890 гг. вел преподавание фармакологии на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии. После неудачи с выборами на должность экстраординарного профессора фармакологии некоторое время оставался в должности ассистента кафедры, а с 1 октября 1890 г. по своей просьбе был отчислен от кафедры с оставлением в должности старшего ординатора Санкт-Петербургского Николаевского военного госпиталя. В 1895 г. был избран профессором кафедры фармакологии Императорского Харьковского университета. С.А. Попов опубликовал довольно большое число научных трудов по фармакологии пилокарпина, стирона, паральдегида, трихлорфенола, кокаина, сульфонала, мочегонных и жаропонижающих средств, а также по бальнеологии. Основные 30 публикации С.А. Попова приведены в «Очерке истории кафедры фармакологии...» [2, с. 43–44]. Любопытно отметить, что в этом юбилейном издании, посвященном 100-летию Военно-медицинской академии, И.П. Павлову уделено значительно меньше текстового места, чем приват-доценту А.С. Попову [2]. В то же время в вышедшем в этом же году энциклопедическом словаре «Россия» Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона в разделе медицина и физиология И.П. Павлову отведено немало слов: «...И.П. Павлов углубился в область пищеварения. Добытые им и его учениками результаты составили предмет ряда интересных диссертаций. Важное значение И.П. Павлова заключается в том, что он ввел и усовершенствовал методику для получения различных пищеварительных соков в чистом виде. Ареной учебно-научной деятельности Павлова является не только военно-медицинская академия, но и институт экспериментальной медицины, в котором он заведует богатым физиологическим отделением. Благодаря богатой научной обстановке физиологической лаборатории этого института и щедрым суммам, отпускаемым на производство научных исследований, большинство работ как самого И.П. Павлова, так и его учеников производится в стенах этого института, которому наука уже обязана многими ценными и важными исследованиями» [4, с. 768].

И.П. Павлов много внимания уделял обучению и воспитанию будущих врачей. В своих лекциях он говорил: «Фармакология ... знакомит врача с его главным оружием, показывает, что он делает в организме его лекарствами и чего можно ожидать от них в тех или иных количествах» [5].

И.П. Павлов значительно изменил методику преподавания фармакологии. До него, по свидетельству профессора Д.А. Каменского, ассистента и впоследствии биографа И.П. Павлова, «почти все профессора фармакологии и почти все учебники по этой прикладной отрасли наук стремились по отношению к каждому медикаменту сообщить своим слушателям возможно больше данных,

не заботясь о том, насколько необходимы сообщаемые сведения и, наоборот, не мешает ли слушателям собрание всевозможных сведений о каждом веществе составить себе ясное представление о типических, только данному веществу присущих физиологических свойствах» [6]. Так, например, в лекции о наперстянке сообщалось, какие явления будут наблюдаться, если это сердечное средство будет приложено в виде порошка к коже, слизистой носа, конъюнктиве, притом в малых, средних и больших дозах. Характерное же действие наперстянки как сердечного средства не подчеркивалось и затушевывалось многими деталями, не имеющими практического значения. Это очень затрудняло усвоение материала слушателями. Иван Петрович отбросил все мелочи, которые не способствуют лучшему пониманию полезных свойств лекарства, подчеркнул главные характерные черты его действия на организм, ради чего данное лекарство и применяется в медицине. Он создал более четкую физиологическую классификацию веществ, что также значительно облегчило процесс преподавания и усвоения фармакологии слушателями. На лекциях Иван Петрович широко практиковал демонстрацию экспериментов, наглядно показывающих действие изучаемых фармакологических веществ. При этом результаты, полученные на животных во время острых или хронических опытов, он дополнял наблюдениями на нормальных, неоперированных животных и сообщал клинические данные. Умея просто и ясно излагать труднейшие научные проблемы, Иван Петрович всегда устанавливал активную связь со всеми слушателями. Благодаря такой постановке преподавания, слушатели проявляли большой интерес к фармакологии и хорошо усваивали этот предмет. Они шли на экзамен к Ивану Петровичу, будучи уверенными в своих силах и знаниях.

Лекции И.П. Павлова, как вспоминал его ассистент по кафедре Д.А. Каменский (1904), отличались живостью изложения и широким применением эксперимента как для демонстрирования полезного действия медикамента, так, в особенности, для разъяснения механизма этого полезного действия. Он пишет: «Аудитория любила Ивана Петровича, любила не за одну какую-нибудь черту, а за совокупность многих качеств, которые так любит молодежь. Прежде всего, особенно нравился студентам способ чтения лекций. Вообще живой от природы душевный склад, не уместающийся ни в какие рамки рутинной или формализма, отражался и на характере чтений. Иван Петрович читал лекции в форме живой разговорной речи, причем некоторые выражения, несмотря на всю их простоту, замечательно врезывались в память слушателей и освещали дело так просто и вместе с тем так ярко, как ни одно другое выражение мысли, высказанное строгой стройностью книжной речи. Подчас Иван Петрович прибегал к простой народной речи, и можно было видеть, что большинству слушателей нравятся такие невычурные выражения, метко характеризующие положение дела. Студенты ценили также простоту Ивана

Петровича в обращении с ними, ценили отсутствие формализма, они чувствовали, что перед ними увлеченный научным делом страстный работник, а не чиновное лицо в известном ранге, мечтающее о своем величии и не сухой педант, поставивший чувство призрачного долга бездушного преподавания выше товарищеских отношений к своим ученикам» [6].

И.П. Павлов — экспериментатор и новатор-практик в фармакологии

Фармакология и во времена И.П. Павлова, и в настоящее время ориентирована на приложение к практическим знаниям, то есть внедрение полученных результатов в практику медицины. Именно практическим аспектам применения лекарственных средств И.П. Павлов уделял большое внимание. По свидетельству Д.А. Каменского [6], «профессор И.П. Павлов считал гораздо более важным изучить в деталях подробности механизма действий уже испытанных врачебных средств, чем стремиться к фармакологическому исследованию огромного количества новых медикаментов». Позднее, в докладе на фармакологической секции Общества русских врачей «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарственных веществ» И.П. Павлов скажет: «На огромной территории медицинского знания фармакология представляется... пограничной областью, где происходит особенно оживленный обмен услуг между естественнонаучной основой медицины — физиологией и специально медицинским знанием — терапией...» [5].

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

Как уже отмечалось выше, в научно-исследовательской работе И.П. Павлов считал гораздо более важным для фармакологии детальное изучение уже испытанных фармакологических средств, нашедших терапевтическое применение в клинике, чем исследование большого количества новых. Актуальность такого направления определялась тем, что в этот период, с одной стороны, многие

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

За пять лет, в течение которых И.П. Павлов руководил кафедрой, в фармакологической лаборатории было выполнено более 20 крупных работ по вопросам экспериментальной и клинической фармакологии и физиологии, большую часть из которых составили докторские диссертации. В этот период были защищены следующие диссертации на соискание ученой степени доктора медицины: «К вопросу о влиянии возбуждающих средств на деятельность сердца» (В.И. Шульгин, 1891), «К физиологии слюнных желез» (Г.С. Овсяницкий, 1891), «Материалы к фармакологии бромэтила» (Л.С. Гинсбург, 1892), «К фармакологии натрио-салицилового теобромбина (диуретина)» (И.М. Сабашников, 1892), «Материалы к фармакологии эметина» (Н.Н. Токарев, 1892), «Материалы к физиологии и фармакологии центральной нервной системы» (П.А. Баратынский, 1893), «О влиянии *extracti fluidi hydrastis canadensis* на кровяное давление» (А.Н. Мокеев, 1893), «К фармакологии щелочей» (Н.М. Беккер, 1893), «О влиянии кислот на отделение сока поджелудочной железы» (И.Л. Долинский, 1894), «К физиологии и фармакологии усиливающего нерва сердца» (Н.Г. Заградин, 1894), «Материалы к фармакологии экзальгина» (А.Н. Морозов, 1894), «К фармакологии хлористого аммония» (Н.О. Юринский, 1894), «Секреторные яды в отношении желудочного сока» (И.А. Чурилов, 1894).

Часть из диссертаций, начатых или продолженных в этот период, была защищена после перехода И.П. Павлова на кафедру нормальной физиологии. Назовем лишь некоторые из них. Это «О терапевтическом значении солей калия при болезнях сердца в период расстройства компенсации» (И.В. Кривоногов, 1896), «О секреторно-задерживающих нервах поджелудочной железы» (Л.Б. Попельский, 1896), «Материалы к вопросу о физиологическом и терапевтическом действии *extracti fluidi casti grandiflori* на сердце и кровообращение» (А.Ф. Анисимов, 1898), «Новый метод изоляции сердца теплокровных и попытка его применения к изучению *digitalis'a*» (И.П. Шаповаленко, 1898). Другая часть исследований была опубликована в журналах «Врач» (Д.А. Каменский, 1896), «Архив биологических наук» (Е.И. Котляр, 1893; П.Л. Баратынский, 1895; И.О. Широких, 1895), трудах Общества русских врачей в Санкт-Петербурге (В.М. Массен, 1891; Ю.М. Яблонский, 1894) и трудах V Пироговского съезда врачей (В.Г. Ушаков, 1894).

В это время кафедра фармакологии Военно-медицинской академии была ведущей фармакологической кафедрой в России. Яркой иллюстрацией сказанного является работа V съезда Общества русских врачей в память Н.И. Пирогова, состоявшегося в 1894 г. Фармакологической

секцией, созданной на этом съезде, руководил И.П. Павлов (физиологической — И.Р. Тарханов). Из 10 заслушанных на ней докладов семь было сделано учениками И.П. Павлова по материалам экспериментальных фармакологических работ, выполненных в его лаборатории и на кафедре. Сам И.П. Павлов выступил на заседании этой секции с докладом «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарств», в котором не только осветил положение, существовавшее тогда в фармакологии, но и наметил задачи в области дальнейшего развития этой науки. Содержание этого доклада показывает, что ряд замечаний И.П. Павлова и выдвинутых им задач не потерял своего значения и для современной фармакологии.

Безусловно, такой мощный подъем научных изысканий, проводившихся на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии в этот период, был бы немыслим, если не учитывать научный и научно-технический потенциал отделения физиологии Императорского института экспериментальной медицины, возглавить который И.П. Павлов был приглашен в 1891 г. Как отмечает Д.А. Каменский, «благодаря обширным средствам Института Иван Петрович нашел возможным применить в самых широких размахах хирургический метод эксперимента для изучения излюбленного им отдела физиологии, относящегося к исследованию секреторной деятельности пищеварительных желез, и так как работы в этой области для широкой научной деятельности представляли несомненно больший интерес, чем разработка прикладной науки фармакологии, подчиненной требованиям практической медицины, то понятно, что на разработку специально фармакологических вопросов пришлось уделить значительно меньше времени» [6]. Тем не менее, большинство практикантов отделения физиологии Императорского института экспериментальной медицины в середине 1890-х гг. взаимодействовали с кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии, а сотрудники кафедры, в свою очередь, выполняли экспериментальные исследования на базе физиологического отделения института.

Мы отмечали, что общее количество диссертаций, выполненных в период руководства И.П. Павловым кафедры фармакологии Военно-медицинской академии, было около 15. В то же время число научных работ, опубликованных в периодической печати в этот период, было сравнительно небольшим: сотрудники и ученики И.П. Павлова опубликовали лишь 8 статей, из них 5 в журналах «Врач» и «Архив биологических наук» (издавался Императорским институтом экспериментальной медицины). Возникает закономерный вопрос о реальном участии И.П. Павлова в руководстве защищенными диссертациями. Работа над диссертацией представляет большой многолетний труд и требует немалого умственного и физического напряжения не только диссертанта, но и его руководителя. Без сомнения, некоторые работы, представленные к защите в 1890–1894 гг., были начаты еще до прихода И.П. Павлова на кафедру фармакологии под руководством

проф. П.П. Сушинского. Об этом свидетельствует и направление этих исследований, выполненных в 1880-х – начале 1890-х гг. Главным образом, исследования касались фармакологии отдельных препаратов или групп веществ: пилокарпина (упоминавшийся ранее С.А. Попов, 1878), солей железа (Снежков, 1880), горечей (Фортунатов, 1884), иодоформа (Поляков, 1884), кантаридина (Ляхницкий, 1884), конина (Ольдероге, 1884), каирин (М. Попов), берберина (1885), гидрастина (Славатинский, 1886), арбутина (П.Я. Борисов, 1886), натриум-нитрина (Липский, 1885), гидрохинона (Антаев, 1887), корутина (Левитский, 1887), диуретина (И.М. Сабашников, 1892), бромэтила (Л.С. Гинсбург, 1892), щелочей (Н.М. Беккер, 1893), кислот (И.Л. Долинский, 1894), хлористого аммония (Н.О. Юринский, 1894), эметина (Н.Н. Токарев, 1895). В брошюре [2], изданной к 100-летию Военно-медицинской академии, упоминается лишь 4 диссертации, выполненные непосредственно под руководством И.П. Павлова: И.М. Сабашникова (1892), Л.С. Гинсбурга (1892), Н.О. Юринского (1894) и Н.Г. Заградина (1894). Д.А. Каменский, в 1891–1896 гг. ассистент кафедры фармакологии, упоминает имена большого числа исследователей: Н.О. Юринского, Н.Н. Токарева, П.А. Баратынского, Г.С. Овсянникова, В.И. Шульгина, И.М. Сабашникова, Л.С. Гинсбурга, А.Н. Мокеева и Н.Г. Заградина [6]. Но из статьи не ясно, являлся ли И.П. Павлов руководителем этих диссертаций или же они были выполнены с использованием приемов, разработанных И.П. Павловым. Последнее более вероятно, поскольку Д.А. Каменский подробно пишет о физиологическом подходе к фармакологическим исследованиям, включая методические приемы, используемые в лаборатории И.П. Павлова. Таким образом, И.П. Павлов, по-видимому, не мог являться руководителем всех тех диссертационных работ, которые были защищены в период 1890–1895 гг. Увлеченный в тот период преподаванием фармакологии, И.П. Павлов сделал больший акцент именно на преподавании. Еще одно обстоятельство, которое важно подчеркнуть. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии 1890–1895 гг. — это всего 4 сотрудника: И.П. Павлов, С.А. Попов, П.И. Буржинский, Д.А. Каменский (с 1891 г.) и служитель. Большинство защищенных диссертаций в этот период, говоря современным языком, это диссертации внешних соискателей, то есть лиц, работавших либо в других подразделениях академии, либо в системе практического здравоохранения. Основное число диссертационных исследований — экспериментальные работы, которые требовали места проведения экспериментов и достаточного числа экспериментальных животных. Это давала кафедра фармакологии, но в большей степени отделение физиологии Императорского Института экспериментальной медицины.

Второй аспект этой проблемы заключается в том, что И.П. Павлов активно внедрял свой физиологический подход в фармакологические исследования, которые считались тогда сугубо прикладными. Это позволило увлечь

и объединить большое число исследователей, где физиологические методические приемы умело сочетались с использованием фармакологических агентов в качестве анализаторов. Уже в описываемый период это дало свои положительные результаты, и эти исследования были расширены в последующие годы, когда И.П. Павлов возглавил кафедру физиологии Военно-медицинской академии, сочетая эту работу с руководством отделения физиологии Императорского Института экспериментальной медицины. Перу И.П. Павлова принадлежит сравнительно небольшое число публикаций, вышедших в период 1890–1895 гг. [5, 7–10]. Вместе с тем, анализ диссертационных работ, выполненных в период руководства И.П. Павловым кафедрой фармакологии, показывает, что именно эти диссертации составили основу его будущего труда «Лекции о работе главных пищеварительных желез», который был опубликован И.П. Павловым в 1897 г., позже переведен на немецкий и английский языки (1901–1902), и в 1904 г. удостоен присуждения Нобелевской премии.

И.П. Павлов и клиническая фармакология

Использование лекарственных средств в качестве анализаторов для физиологических исследований И.П. Павловым практиковалось всю его долгую научную жизнь. Под руководством И.П. Павлова многие его ученики продолжали разработку целого ряда важнейших вопросов фармакологии, изучая действие на центральную нервную систему брома (М.К. Петрова, Л.Н. Федоров, П.М. Никифоровский, Л.М. Георгиевская, С.И. Гальперин, И.С. Розенталь, Ф.П. Майоров, В.В. Яковлева, М.А. Усиевич и др.), кофеина (П.М. Никифоровский, Н.В. Зимкин, А.А. Линдберг и др.), алкоголя (И.В. Завадский, С.И. Потехин, А.А. Линдберг и др.), наркотических средств (В.В. Савич, А.А. Линдберг и др.), апоморфина (Н.А. Подкопаев, В.А. Крылов), действие на пищеварение горечей (В.Ю. Чаговец), каломеля (В.В. Савич), алкоголя (И.С. Цитович), соляной кислоты и пепсина (А.П. Соколов, Н.П. Тихомиров и др.), щелочей (Н.П. Казанский), пилокарпина (Л.В. Попельский), фармакологию уротропина (М.К. Петрова), питуитрина (Э.А. Асратян), атропина (Г.В. Фольбольт), влияние камфоры и хлористого аммония на сердечную деятельность (В.И. Шульгин) и др. Всего же в неполный библиографический указатель фармакологических работ школы И.П. Павлова вошло 97 научных работ [5, 9].

Для работ учеников И.П. Павлова, посвященных фармакологии сердечно-сосудистой системы, большое значение имела его диссертация «Центробежные нервы сердца» (1883), положившая начало развитию учения о нервной трофике. Он также выдвинул идею о том, что рецепторы центростремительных нервов, имеющиеся не только в дуге аорты, но и в других сосудистых областях, качественно различны по их отношению к раздражителям. Доказательства специфичности рецепторов были даны в работах его учеников, получивших диссоциацию сосудистых рефлексов под влиянием различных фармакологических

агентов. Особенно важное значение для развития фармакологии кровообращения имели методики изоляции сердца и приготовления сердечно-легочного препарата теплокровных, усовершенствованные под руководством и при участии И.П. Павлова его учениками. Эти и другие методики использовались для исследования действия на сердце и кровообращение различных фармакологических препаратов (ландыша, строфанта, лобелина, камфоры и др.), практическая ценность которых не утрачена и по нынешний день.

Другая большая группа исследований, выполненных под руководством И.П. Павлова, относится к изучению фармакологии пищеварения [11–13]. Его классические работы по физиологии пищеварения явились базой для фармакологических исследований в этой области [7]. Методические приемы, усовершенствованные И.П. Павловым, например, выведение протоков слюнных желез, эзофаготомия («мнимое кормление»), «павловский желудочек», выведение протоков поджелудочной железы и другие, были использованы его учениками для решения различных вопросов фармакологии. Н.М. Беккером, П.П. Пименовым, Н.П. Казанским был изучен не ясный в то время вопрос о характере и механизме действия щелочей на желудочную секрецию, было установлено гуморальное и рефлекторное их влияние. Работами И.Л. Долинского и других было выяснено, что соляная кислота несколько угнетает желудочную секрецию, а ряд органических кислот, в том числе уксусная, масляная и уголекислота, возбуждают ее. Целая серия работ была посвящена изучению фармакологического действия ряда алкалоидов (атропина, эметина, пилокарпина, никотина, физостигмина, скополамина, кокаина и др.) на органы пищеварения.

Третья область исследований, которой были посвящены более поздние работы И.П. Павлова и его учеников — это физиология и фармакология центральной нервной системы, особенно высшей нервной деятельности [13]. В лаборатории кафедры П.А. Баратынский изучил действие бромэтила, наркотизирующих веществ, жаропонижающих средств. О необходимости систематического исследования влияния лекарственных веществ на нервные центры И.П. Павлов писал в своей статье «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарств» (1894). В статье он указывал на возможность изучения избирательного действия лекарственных веществ на различные отделы центральной нервной системы. Позднее, пользуясь методикой условных рефлексов и новыми физиологическими данными, полученными при ее применении, И.П. Павлову удалось разрешить ряд важнейших вопросов фармакологии центральной нервной системы — по эффектам и механизмам действия алкоголя, кофеина, снотворных, бромидов и других средств.

Под руководством И.П. Павлова были выполнены десятки работ, в которых фармакология тесно переплеталась с физиологией, так как в качестве важных анализаторов физиологических функций применялись

фармакологические агенты. В последующие годы, работая на кафедре физиологии Военно-медицинской академии и в Институте экспериментальной медицины, И.П. Павлов продолжал живо интересоваться фармакологией, ее задачами, перспективами и методами работы. Он очень много сделал для укрепления связей фармакологии и терапии, для уяснения и устранения причин нередких разногласий между представителями этих дисциплин. Он писал: «...Фармаколог мало-помалу отошел от поставленной ему сначала цели, мало или вовсе не озабочиваясь, не интересуясь лечебным действием данного вещества. Фармакология естественно превратилась в часть физиологии, изучающую действие химических агентов на животное тело и преследующую свои чисто теоретические цели. ...Благодаря указанному обстоятельству связь современного фармакологического материала с практической медициной стала во многих случаях слабой, а иногда даже чисто схоластической». Пути сближения экспериментальной фармакологии и клинической медицины И.П. Павлов видел в организации при каждой фармакологической кафедре экспериментально-терапевтической лаборатории. И.П. Павлов считал необходимым пополнять фармакологию «элементами экспериментальной терапии, ...чтобы изучать действие медикаментов на больных животных... Лишь при слиянии фармакологии с экспериментальной терапией рассеются терапевтические миражи, исключится печальная возможность неправильного заблуждения многих средств только потому, что фармакологический анализ... на здоровых животных не коснулся еще надлежащих пунктов исследования, или не мог с ними встретиться...» [11]. Эти мысли И.П. Павлова по главным вопросам фармакологии, разбросанные в его трудах, и сейчас заслуживают пристального внимания фармакологов.

В конце XIX – начале XX вв. клинической фармакологии как научной дисциплины не существовало. Однако это не дает основание утверждать, что клинико-фармакологические исследования в то время не проводились. Приведем несколько наглядных примеров. Так, под руководством И.П. Павлова было изучено фармакологическое действие на пищеварение щелочей, кислот, горечей и пряностей, алкоголя, главных секреторных ядов — атропина, скополамина, пилокарпина и др. Все эти средства издавна применялись в клинике при нарушениях пищеварения, но без достаточных научных оснований. По вопросу о щелочах среди врачей существовало мнение, что благоприятное действие этих веществ при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствовали многолетние клинические наблюдения, объясняется их сокогенным влиянием. Работами учеников И.П. Павлова — П.П. Хижина (1894), Н.П. Казанского (1901) и др. — было обстоятельно выяснено, что щелочи угнетают секрецию желудочных и поджелудочных желез. Их благотворное действие при заболеваниях органов пищеварения объясняется тем, что они, угнетая секрецию, создают покой

для больных желез. Это положительно влияет на восстановление их нарушенной функции. Чем не пример переноса экспериментальных знаний на клинику на новом методическом уровне понимания проблемы через понимание тонких механизмов действия лекарств!

Другой пример из области фармакологии нервной системы. Благодаря методике условных рефлексов И.П. Павлову и его ученикам удалось разрешить ряд неясных до того времени вопросов фармакологии: действие на нервную систему алкоголя, кофеина, брома, снотворных, наркотических средств и др. Выступая в прениях по докладу И.В. Завадского на тему «Опыт приложения метода условных рефлексов к фармакологии» (1908), основоположник современной отечественной экспериментальной и клинической фармакологии выдающийся русский ученый Н.П. Кравков следующим образом определил значение метода условных рефлексов для фармакологии: «Я приветствую этот новый метод и введение его в изучение фармакологических вопросов. Именно благодаря отсутствию строгого объективного метода, фармакологические знания из области центральной нервной системы являются очень схематичными. У нас есть понятие о возбуждении и параличе, но ближайшая характеристика этих явлений отсутствует. В наших глазах и алкоголь возбуждает, и апоморфин, и кофеин — все они возбуждают центральную нервную систему, но объективных критериев этого у нас нет. В вводимом теперь методе и можно видеть этот новый объективный путь, почему как метод я его и приветствую» [14]. Н.П. Кравков (1865–1924), земляк И.П. Павлова (оба родом из Рязани) часто выступал научным оппонентом И.П. Павлова и его учеников по многим вопросам фармакологии. Мнение Н.П. Кравкова по вопросам фармакологии было очень важно для И.П. Павлова. Н.П. Кравков приветствовал метод условных рефлексов как тонкий и объективный методический прием для изучения действия лекарств на центральную нервную систему, хотя не принимал учения И.П. Павлова о высшей нервной деятельности. Более того, он неоднократно давал отрицательные отзывы на диссертации из лаборатории И.П. Павлова (например, по докторской диссертации М.Я. Безбокой «Материалы к физиологии условного рефлекса», 1913), что приводило к конфликтам, которые со временем проходили и не вызвали серьезных последствий в отношении обоих ученых [15].

Комментируя слова Н.П. Кравкова, следует пояснить, что в то время алкоголь считался веществом, возбуждающим нервную систему. На основании опытов с влиянием алкоголя на условные рефлексы И.П. Павлов писал: «Вопрос решался просто. Мы пробовали давать самые малые дозы алкоголя и ни разу не получили возбуждающего действия. Это надо понимать так, что с самого начала действие алкоголя есть действие парализующее, а не возбуждающее» [13]. На основе того же метода условных рефлексов в школе И.П. Павлова (Никифоровский П.М., 1911; Зимкин Н.В., 1928; Линдберг А.А., 1935) было показано,

что кофеин, в отличие от алкоголя, является истинным возбудителем центральной нервной системы и, в первую очередь, коры головного мозга. Другими исследованиями, выполненными в этот же период (Никифоровский П.М., Петрова М.К., Федоров Л.Н., Майоров Ф.П.), была детально и глубоко разработана фармакология бромидов как обще-седативных средств. В частности, было показано, что соли брома не являются веществами, угнетающими центральную нервную систему, подобно наркотикам, а должны быть отнесены к числу возбудителей особого рода, усилителей процесса торможения. Усиливая процессы торможения, бромиды делают их более концентрированными, возбудимость же по контрасту повышается. На основе полученных данных И.П. Павлов ввел в практическую медицину (психиатрию и невропатологию) кофеин и соли брома как средства лечения пограничных состояний (неврозов) и отдельных видов психотических расстройств.

Следует отметить, что И. П. Павлов уже в годы работы на кафедре фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах в полной мере проявлял свой бойцовский характер, исключительную независимость и смелость в высказываниях и поступках. Он постоянно носил в кармане Устав академии, чтобы иметь возможность четко отстаивать свои позиции. Это не всегда нравилось начальнику академии В.В. Пашутину. В результате И.П. Павлов за время заведования кафедрой фармакологии так и не был утвержден в звании ординарного профессора, единственный из профессоров не получил квартиру от академии. Вместе с тем, В.В. Пашутин, сам будучи крупным ученым, понимал всю значимость научной и педагогической деятельности И.П. Павлова и постоянно способствовал развитию кафедры фармакологии. Именно по инициативе В.В. Пашутина И.П. Павлову было предложено возглавить кафедру физиологии академии, в то время, без сомнения более мощную по оснащению и научным возможностям. После перехода И.П. Павлова на кафедру физиологии (1895) кафедру фармакологии Военно-медицинской академии возглавляли ученики патолога В.В. Пашутина С.Д. Костюрин (1895–1898) и Н.П. Кравков (1899–1924), которые часто выступали как научные оппоненты И.П. Павлова [15]. В 1924–1937 гг. кафедру фармакологии возглавлял С.В. Аничков, который считал себя не только учеником И.П. Павлова (он посещал лекции И.П. Павлова в 1912–1913 гг., будучи слушателем академии, проводил самоисследования моторики желудка под руководством В.Н. Болдырева, ученика И.П. Павлова в Казанском университете), но реально стал продолжателем его научных идей, особенно в области нейрофармакологии. Они получили название идей нервизма и в разных аспектах стали развиваться в нашей стране. С другой стороны, и в этой области были своего рода «перегибы», когда после объединенной сессии АН СССР и АМН СССР (1950), научные положения теории условных рефлексов И.П. Павлова стали огульно внедряться во все отрасли естествознания. К чести отечественных ученых, этот период увлечения

только Павловскими идеями (имеется ввиду увлечение условными рефлексами и высшей нервной деятельностью по И.П. Павлову) был сравнительно непродолжительным, и объективное развитие науки восторжествовало уже в 1960-х гг. Что касается современного восприятия

идей нервизма И.П. Павлова и Павловской физиологии, то до настоящего времени они в значительной степени составляют основу преподавания современной нейробиологии и обучения будущих врачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург: ВМедА, 1998. 728 с.
2. Сушинский П.П., Костюрин С.Д. Очерк истории кафедры фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах в Императорской Военно-медицинской академии. Составлен ко дню столетия Академии (1798–1898). Санкт-Петербург: Народная польза, 1898. 54 с.
3. Протоколы конференции ВМА за 1889–1990 гг. Санкт-Петербург: ВМА, 1891.
4. Энциклопедический словарь «Россия» Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона. Санкт-Петербург: 1898. С. 768.
5. Аничков С.В., Гребенкина М.А. И.П. Павлов как фармаколог. Изд. 2-е, доп. и испр. Москва: Изд-во АМН СССР, 1951. 40 с.
6. Каменский Д.А. Иван Петрович Павлов, как профессор фармакологии (1890–1895 гг.) // Архив биол. наук. 1904. Т. 11. С. XII–XIX.
7. Павлов И.П. Современное объединение в эксперименте главных сторон медицины на примере пищеварения (1899). Полн. собр. тр. Т. II. Москва: АН СССР, 1946. 60 с.
8. Шабанов П.Д. И.П. Павлов и клиническая фармакология // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2004. № 2(12). С. 31–40.

9. Коваленков К.М., Кузнецов А.И. Фармакологические работы И.П. Павлова и его школы. Москва: Медгиз, 1951. 104 с.
10. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова и П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.
11. Павлов И.П. О неполноте современного физиологического анализа действия лекарств (1894). Полн. собр. тр. Т. I. Москва: Изд-во АН СССР, 1940.
12. Павлов И.П. О взаимном отношении физиологии и медицины в вопросах пищеварения (1895). Полн. собр. тр. Т. II. Москва: Изд-во АН СССР, 1946.
13. Павлов И.П. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности (1934). Полн. собр. тр. Т. III. Москва: Изд-во АН СССР, 1949.
14. Шабанов П.Д. Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2015. 256 с.
15. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Зеленин К.Н., и др. И.П. Павлов — первый нобелевский лауреат России. Т. 1. Нобелевская эпопея И.П. Павлова. Санкт-Петербург: Гуманистика, 2004. 528 с.

REFERENCES

1. Rossiyskaya Voenno-meditsinskaya akademiya (1798–1998). Shevchenko YuL, editor. Saint Petersburg: VMedA; 1998. 728 p.
2. Sushchinskiy PP, Kostyurin SD. Ocherk istorii kafedry farmakologii s retsepturoyu i ucheniyem o mineralnykh vodakh v Imperatorskoy Voenno-meditsinskoy akademii. Sostavlenn ko dnyu stoletiya Akademii (1798–1898). Saint Petersburg: Narodnaya polza; 1898. 54 p.
3. Protokoly konferentsii VMA za 1889–1990 gg. Saint-Petersburg: VMA; 1891.
4. Entsiklopedicheskii slovar "Rossiya". Brokgauz FA, Efron IA. Saint Petersburg: 1898. P. 768.
5. Anichkov SV. IP Pavlov kak farmakolog. 2nd ed. Moscow: AMN SSSR, 1951. 40 p.
6. Kamenskiy DA. Ivan Petrovich Pavlov, kak professor farmakologii (1890–1895 gg.). Arkhiv biol. nauk. 1904. Vol. XI. XII–XIX p.
7. Pavlov IP. Sovremennoe ob"edinenie v eksperimente glavneishikh storon meditsiny na primere pishchevareniya (1899). Poln. sobr. tr. Vol. 2. Moscow: AN SSSR, 1946. 60 p.
8. Shabanov PD. I.P. Pavlov i klinicheskaya farmakologiya. *Bulletin of The Russian Military Medical Academy*. 2004;2(12):31–40.

9. Kovalenkov KM, Kuznetsov AI. Farmakologicheskiye raboty IP Pavlova i yego shkoly. Moscow: Medgiz; 1951. 104 p.
10. Farmakologiya v Sankt-Peterburge (istoricheskiye ocherki). Ignatov YuD, Sapronov NS, Shabanova PD, Eds. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2007. 416 p.
11. Pavlov IP. O nepolnote sovremennogo fiziologicheskogo analiza deystviya lekarstv (1894). Poln. sobr. tr. Vol. I. Moscow: AN SSSR; 1940.
12. Pavlov IP. O vzaimnom otnoshenii fiziologii i meditsiny v voprosakh pishchevareniya (1895). Poln. sobr. tr. Vol. II. Moscow: AN SSSR; 1946.
13. Pavlov IP. Eksperimentalnaya patologiya vysshei nervnoi deyatel'nosti (1934). Poln. sobr. tr. Vol. III. Moscow: AN SSSR; 1949.
14. Shabanov PD. NP Kravkov v Voenno-meditsinskoy akademii. Saint Petersburg: Art-express; 2015. 256 p.
15. Nozdrachev AD, Polyakov EL, Zelenin KN, et al. I.P. Pavlov — pervyi nobelevskii laureat Rossii. Vol. 1. Nobelevskaya epopeya I.P. Pavlova. Saint Petersburg: Gumanistika; 2004. 528 p.

ОБ АВТОРЕ

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

AUTHOR INFO

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