

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

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

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY



ТОМ 14
VOLUME 14

ВЫПУСК 2
ISSUE 2

2023

FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

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

EDITORIAL

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

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

**The journal was founded
in Saint Petersburg in 2000**

Published 4 times a year

INDEXING

elibrary.ru
WorldCat
CyberLeninka
CrossRef
Dimensions
Google Scholar

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

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

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

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

Volume 14 | Issue 2 | 2023

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

ORCID: <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)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-8502>

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)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0563-8295>

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

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

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

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

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

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

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

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

Varery P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Aktobe, Kazakhstan)

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vagif Soultanov, Professor. (Melbourne, Australia)

Viktor I. Tikhonov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Blagoveschensk, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Yang Baofeng, Professor. (Harbin, China)

Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

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

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](http://elibrary.ru)

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

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*
Корректор: *И.В. Смирнова*
Верстка: *А.Г. Хуторовская*
Формат 60 × 90^{1/8}. Усл.-печ. л. 9,5.
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 № 3-6059-IV. Подписано в печать 30.06.2023.
Дата выхода в свет 07.07.2023

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2023

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

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

Том 14 | Выпуск 2 | 2023

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-8502>

Алан Валерьевич Калугев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>

Андрей Андреевич Лебедев, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7325-8027>

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Международный редакционный совет

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

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0563-8295>

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

Ашхратли 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
публикации. С правилами для авторов и договором публикации 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»

CONTENTS

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

-  V.A. Golts, A.A. Lebedev, A.A. Blazhenko, V.A. Lebedev, A.A. Bayramov, P.P. Khokhlov, E.R. Bychkov, S.S. Pyurveev, S.V. Kazakov, P.D. Shabanov
Comparison of anxiolytic effects of mammalian and bony fish kisspeptins in *Danio rerio* 85
- I.B. Krylova, E.N. Selina
Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance 97
- D.A. Kachanov, A.A. Tikhonova, V.S. Orlova, K.R. Dzhanbekova, M.S. Fedotova, A.V. Karabanova
Effect of synthetic folic acid surplus on neurological symptoms in offspring 105

HISTORY

-  P.D. Shabanov
Department of Pharmacology of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy:
History of the second century of existence (1899–2000) 113

ORIGINAL STUDY ARTICLE

-  M.V. Litvinova, I.Yu. Tissen, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov, I.V. Karpova, P.D. Shabanov
Influence of oxytocin on the central nervous system by different routes of administration 139

PHYTOPHARMACOLOGY

- Ya.G. Razuvaeva, Ye.A. Bayandueva, A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva
Effect of *Orostachys spinosa* dry extract on white rat behavior in tests with positive reinforcement 149

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

- В.А. Гольц, А.А. Лебедев, А.А. Блаженко, В.А. Лебедев, А.А. Байрамов, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, С.С. Пюрвеев, С.В. Казаков, П.Д. Шабанов
Сравнение анксиолитического действия кисспептинов млекопитающих и костистых рыб у *Danio rerio* 85
- И.Б. Крылова, Е.Н. Селина
Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки 97
- Д.А. Качанов, А.А. Тихонова, В.С. Орлова, К.Р. Джанбекова, М.С., Федотова А.В. Карабанова
Влияние профицита синтетической фолиевой кислоты на неврологическую симптоматику потомства 105

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

- П.Д. Шабанов
Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования (1899–2000) 113

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, И.В. Карпова, П.Д. Шабанов
Анализ действия окситоцина на центральную нервную систему при различных путях введения 139

ФИТОФАРМАКОЛОГИЯ

- Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева
Влияние экстракта *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением 149

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501442>

Scientific Article

Comparison of anxiolytic effects of mammalian and bony fish kisspeptins in *Danio rerio*

Vladanka A. Golts¹, Andrei A. Lebedev¹, Aleksandra A. Blazhenko¹, Viktor A. Lebedev¹, Alekber A. Bayramov^{1, 2}, Platon P. Khokhlov¹, Eugenii R. Bychkov¹, Sarng S. Pyurveev¹, Sergei V. Kazakov¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

In our previous work, we suggested that analogs of mammalian kisspeptin Kiss1 reduce anxiety and phobic reactions novel in *Danio rerio*. The most effective dose for the action of the studied analogs of kisspeptin corresponded to 0.1 mg per 1000 mL of water. In this study, other analogs of mammalian Kiss1 at a dose of 0.1 mg per 1000 mL of water also reduced the anxious behavior of *Danio* fish. The effect of Kiss1 and Kiss2 kisspeptins on the behavior of *Danio rerio* was also evaluated. In the novel test, the number of freezing decreased by two times with the introduction of kisspeptin 10 and by three times after the introduction of the kisspeptin analog. An analog of mammalian kisspeptin reduced the freezing time by two times. The length of the trajectory decreased by two times under the influence of the mammalian Kiss1 kisspeptin analog. With the action of kisspeptin 10, the number of transitions to the upper part of the tank increased by two times. After the introduction of the kisspeptin analog, the number of transitions to the upper part of the aquarium increased by three times. In the predator test, the number and time of freezing decreased by 1.5 times with the action of mammalian kisspeptins. The length of the trajectory after the introduction of kisspeptin bony fish and kisspeptin 10 mammals increased. The length of the trajectory after the introduction of Kiss1 increased by 1.5 times. The length of the trajectory after the introduction of Kiss2 increased by three times. After the introduction of kisspeptin 10, the trajectory increased by two times, and the time spent in the lower part of the tank decreased by two times. Kisspeptins of bony fish also reduced the anxiety and phobic reactions in fish, but to a lesser extent. Thus, kisspeptin 10 and an analog of mammalian kisspeptin in response to the presentation of a predator had more significant effects on anxiety in *Danio rerio* compared with the action of kisspeptin bony fish Kiss1 and Kiss2. Thus, bony fish kisspeptins and mammalian kisspeptins can reduce anxiety and phobic reactions in *Danio rerio*; however, mammalian kisspeptins are the most effective. Bony fish kisspeptin Kiss1 has an anxiolytic effect in contrast to Kiss2, which suggests that it affects fear reduction, and Kiss2 appears to be responsible for social and sexual behavior. The results support the hypothesis that kisspeptins may be involved in the regulation of anxiety and phobic states, apparently to maintain the emotional aspects of reproductive behavior, such as sexual motivation and arousal.

Keywords: *Danio rerio*; Kiss1; Kiss2; kisspeptin 10; mammalian kisspeptin analogs; anxiety; fear.

To cite this article:

Golts VA, Lebedev AA, Blazhenko AA, Lebedev VA, Bayramov AA, Khokhlov PP, Bychkov ER, Pyurveev SS, Kazakov SV, Shabanov PD. Comparison of anxiolytic effects of mammalian and bony fish kisspeptins in *Danio rerio*. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):85–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501442>

Received: 16.05.2023

Accepted: 17.06.2023

Published: 30.06.2023

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501442>

Научная статья

Сравнение анксиолитического действия кисспептинов млекопитающих и костистых рыб у *Danio rerio*

В.А. Гольц¹, А.А. Лебедев¹, А.А. Блаженко¹, В.А. Лебедев¹, А.А. Байрамов^{1, 2}, П.П. Хохлов¹,
Е.Р. Бычков¹, С.С. Пюрвеев¹, С.В. Казаков¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Ранее нами было высказано предположение, что аналоги кисспептина Kiss1 млекопитающих снижают тревожно-фобические реакции на новизну у *Danio rerio*. Наиболее эффективная доза для действия изученных аналогов кисспептина соответствовала 0,1 мг на 1000 мл воды в тесте новизны.

Цель — показать, что другой аналог кисспептина Kiss1 млекопитающих, KS6, в дозе 0,1 мг также снижал тревожное поведение рыбок *Danio rerio*.

Материалы и методы. Оценивалось действие кисспептинов костистых рыб Kiss1 и Kiss2 на поведение *Danio rerio* в тесте новизны.

Результаты. В тесте новизны выявлено, что количество фризингов на фоне введения кисспептина 10 снижалось в 2 раза, после введения аналога кисспептина — в 3 раза. Аналог кисспептина млекопитающих снижал время фризингов в 2 раза. Длина траектории снижалась под воздействием аналога кисспептина Kiss1 млекопитающих в 2 раза. Также на фоне действия кисспептина 10 в 2 раза увеличивалось число переходов в верхнюю часть аквариума, после введения аналога кисспептина — в 3 раза. В тесте с хищником число и время фризингов сокращались на фоне действия кисспептинов млекопитающих в 1,5 раза. Длина траектории после введения кисспептинов костистых рыб и кисспептина 10 млекопитающих увеличивалась. Длина траектории после введения Kiss1 увеличивалась в 1,5 раза, после введения Kiss2 — в 3 раза. После введения кисспептина 10 траектория увеличивалась в 2 раза, время нахождения в нижней части аквариума уменьшалось в 2 раза. Кисспептины костистых рыб также снижали тревожно-фобические реакции у рыб, но в меньшей степени. Таким образом, кисспептин 10 и аналог кисспептина млекопитающих KS6 в ответ на предъявление хищника оказали более значимое воздействие на тревожность у *Danio rerio* по сравнению с кисспептинами костистых рыб Kiss1 и Kiss2. Сделан вывод, что кисспептины костистых рыб и кисспептины млекопитающих способны снижать тревожно-фобические реакции у *Danio rerio*, но наиболее эффективны кисспептины млекопитающих.

Заключение. Кисспептин Kiss1 костистых рыб оказывает анксиолитическое действие в отличие от Kiss2, что дает основание полагать, что он влияет на снижение страха, а Kiss2, по-видимому, отвечает за социальное и половое поведение. Результаты исследований подтверждают гипотезу о том, что кисспептины могут участвовать в регуляции тревожно-фобических состояний, по-видимому, для поддержания эмоциональных аспектов репродуктивного поведения, таких как половая мотивация и возбуждение.

Ключевые слова: *Danio rerio*; Kiss1; Kiss2; кисспептин 10; аналоги кисспептина млекопитающих; тревожность; тест новизны.

Как цитировать:

Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А., Лебедев В.А., Байрамов А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Пюрвеев С.С., Казаков С.В., Шабанов П.Д. Сравнение анксиолитического действия кисспептинов млекопитающих и костистых рыб у *Danio rerio* // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 85–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501442>

BACKGROUND

Kisspeptin and its receptors (Kiss-R) were identified in lower and higher vertebrates. Kisspeptin is more frequently considered a behavioral hormone that affects the limbic system, including the hypothalamic–pituitary–gonadal and hypothalamic–pituitary–adrenal neuroendocrine axes [1–4]. In turn, these chains regulate the activity of signaling neurotransmitters and hormones, particularly gonadal steroids and stress hormones [5, 6]. In the central nervous system, kisspeptin acts as an endocrinological regulator of human sexual development and reproductive functions [7, 8]. Structurally, it is a neuropeptide consisting of 145 amino acid residues that undergo proteolytic cleavage to a C-terminal active peptide consisting of 54 residues, which further breaks down into shorter forms, i.e., kisspeptins 10, 13, and 14 [9]. Kisspeptin is encoded by the *Kiss1* gene. For example, two homologous genes (*Kiss1* and *kiss2*) encoding kisspeptin were identified in bony fish, with *Kiss1*, and *kiss2* having a higher affinity for *Kiss-R1* and *Kiss-R2*, respectively [10]. The *Kiss1* gene is a conserved ortholog of the mammalian *Kiss1* gene, whereas the *kiss2* gene was found in hypothalamic nuclei only in nonmammalian vertebrates, including amphibians and bony fish [11]. In *Danio rerio* fish, *Kiss1* and *kiss1r* matrix ribonucleic acids (mRNAs) are predominantly expressed in the ventral habenula [12]. In nonmammalian vertebrates, the dorsal and ventral habenulas are homologous to the medial and lateral habenulas in mammals [13]. Kisspeptin is expressed in several regions of the rat central nervous system, including the hypothalamic nuclei (e.g., arcuate nucleus and anteroventral paraventricular nucleus), thalamic nuclei, amygdala, hippocampus, lateral septum, bed nucleus of the stria terminalis, corpus striatum, nucleus accumbens, circumventricular gray matter, and *locus coeruleus* [14, 15]. Similarly, *kiss1r* was localized in rat hypothalamus (e.g., paraventricular, arcuate, and supraoptic nucleus), thalamus, hippocampus, amygdala, septum, corpus striatum, suture nuclei, and cerebral cortex [16, 17]. Evidence reveals that *kiss2* is more efficient than *Kiss1*, being the most responsible for reproductive behavior. Results of real-time polymerase chain reaction showed that *Kiss1* neurons were localized in the dorsomedial and ventromedial habenulas, with their nerve fibers projecting into the ventral parts of the interpeduncular nucleus and suture nuclei. In turn, *kiss2r* mRNA was widely expressed in the brain, including the olfactory bulb, terminal medulla, preoptic area, midbrain, hypothalamic nuclei, cerebellum, and spinal cord. *kiss2* neurons are mostly localized in the dorsal and ventral hypothalamus, with neural projections passing to several brain regions such as the preoptic area and ventral hypothalamus. Its wide distribution suggests having multiple functions [18, 19].

The preoptic area and hypothalamus are important regions for the distribution of pituitary neurons. In the ventral hypothalamus, *kiss2* neurons were thought to be possibly responsible for regulating reproduction. However, whether

these *kiss2* neurons project to the pituitary gland is unclear. A recent study found that *kiss2*, but not *Kiss1*, mRNAs were expressed in the pituitary gland of female *Danio* fish. The distribution patterns of these *kiss2*-positive structures were similar to that of *Gnrh3* fibers, whereas *kiss2* cells were in close contact with *Gnrh3* fibers. The *kiss2* gene directly regulates the expression levels of *lhβ*, *fshβ*, and *prl1* mRNAs in the pituitary gland of female fish [20]. For example, *Kiss1*, and *kiss2* mRNAs were detected in the pituitary gland of several teleost species. In chub mackerel, *Kiss1* mRNAs were detected in both female and male pituitary glands [21]. By contrast, *kiss2* mRNAs were expressed in the pituitary gland of grass puffer during spawning [22]. In European sea bass, *Kiss1* and *kiss2* mRNAs were detected in the pituitary of males and females [23].

Kisspeptin's role in teleosts is still unclear. However, in mammals, kisspeptin is fairly well known to be involved in at least fear and reproduction reactions. Most likely, kisspeptin in mammals has similar functions to those in fish. Since the pituitary gland is responsible for the production of gonadotropins, which participate in the development and maturation of the sex glands, and, consequently, sex hormone secretion, an acute stressor may decrease the production of sex hormones and the main regulator gonadotropin. Conversely, evidence reveals *Kiss2-R* immunoreactivity in pituitary corticotropes but not in gonadotropes. This study showed that *Kiss2* and *Kiss2-R* signaling directly performed nonreproductive functions and indirectly subordinate reproductive functions in teleosts [24], presenting difficulties at this stage in knowing the functions of the *kiss2* system. For example, in sea bass, *Kiss1* encodes a peptide identical to rodent kisspeptin 10, whereas the *Kiss2* peptide is not identical. A genome database search showed that both genes are present in the genomes of nonplacental vertebrates. These data were consistent with the results of phylogenetic and mapping analyses that *Kiss1* and *kiss2* are paralogous genes that arose from ancestral gene duplication, although *kiss2* was lost in placental mammals. In addition, mRNA analysis showed the presence of *Kiss1* and *kiss2* in the brain and gonads of sea bass, medaka, and *Danio rerio* fish. In the hormone assay, *Kiss2* induced the secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones in sea bass to a greater extent than *Kiss1*. By contrast, *Kiss2* peptide only weakly induced luteinizing hormone secretion in rats, whereas the *Kiss1* peptide was maximally effective [25].

Danio rerio species have recently become a study object for neurobiologists, geneticists, neuropsychopharmacologists, and toxicologists owing to the following advantages: active swimming, adaptation to new environment, short reproductive period, high fecundity, and low production cost. All these made *Danio rerio* animal models for laboratory studies [26]. Currently, behavioral tests for anxiety, stress, and fear are frequently performed on fish. The novelty test of *Danio rerio* revealed signs corresponding to fear, namely, increased number of freezing (immobilization), diving to the

bottom, and decreased number of transitions to the upper and lower parts of the aquarium; however, increased locomotor activity, decreased freezing, and increased number of transitions to the upper part of the aquarium were observed with acclimatization to the new environment [27–29]. The “predator–prey” model has long been used to assess anxiety state. The prey receives information about the predator’s location through olfactory, visual, acoustic, and vibratory signals. Studies have revealed sufficient information on predator perception in fish [30, 31]. The combinations of these predator signals induce an anxious-phobic state in fish [32]. Currently, not much data regarding the predator presentation model used on *Danio rerio* are available.

In this study, novelty stress, and predator stress were assessed along with the administration of bony fish kisspeptins and mammalian kisspeptins. The study aimed to examine the comparative characteristics of these peptides to test their effectiveness.

The study used *Kiss1* and *Kiss2* preparations of kisspeptins in bony fish, a novel kisspeptin analog, and *Kiss10* in mammals. In our previous studies [33, 34], the novelty test was used to analyze the behavioral characteristics of fish in response to a stressful situation. In addition, predator–prey stress studies were conducted along with the administration of bony fish kisspeptins and mammalian kisspeptins.

The study aimed to investigate the anxiolytic action of mammalian kisspeptins and bony fish kisspeptins in *Danio rerio* fish.

MATERIALS AND METHODS

Animal selection. Tests were conducted on 105 sexually mature *Danio rerio* (zebrafish or striped *Danio*) fish aged 6–8 months (young sexually mature animals with a life cycle of up to 5 years) from the Aqua Peter Company and *Danio rerio* (wild type) bred in the Institute of Experimental Medicine. Intact animals were used for testing after 2 weeks of adaptation to the space and aquariums of 40 L of water displacement, with 20–30 animals in each. A water temperature of 25°C–27°C was maintained constantly. Animals were kept under standard light conditions (8:00–20:00) at a temperature of 22°C ± 2°C and fed two times a day with the standard food “Tetramin tropical flakes.” Each group contained at least 10–12 fish.

Novelty stress test. For novelty assessment, a standard viewing aquarium (trapezoidal in shape, 1.5-L displacement, 15 cm high, and 7 cm wide) was used to evaluate anxiety-phobic reactions in *Danio rerio* [35, 36]. The aquarium was 22 and 28 cm long at the base and top, respectively. This design allows for observation of the vertical and horizontal movements. Since this behavioral test is based mainly on the instinct to seek protection from an unfamiliar environment by diving to the bottom [37, 38], the aquarium was divided by a line into two equal parts, i.e., upper and lower. Fish were first placed in a 200-mL measuring beaker with a dissolved pharmacological substance (or water) for 5 min, then in a

pre-start aquarium with water (10×10×10 cm³) for 5 min, and in a viewing aquarium for 6 min, where motor activity during the experiment (fish track length), number of transitions to the upper and lower halves of the aquarium, and time spent therein were recorded. The number and time of freezing (immobilization) patterns per experiment, which are commonly observed during novelty stress and reflect the anxiety level of the animal, were automatically scored [39]. Behavior was recorded automatically using the EthoVision XT7 system (Noldus, Netherlands), which allows both digital recording of readings and visual control of the fish’s video track.

Predator–prey test. The test is similar to posttraumatic stress exposure in rats. Intact animals were used for the experiment after 2 weeks of adaptation to the space and aquariums of 40 L of water displacement with 20–30 fish in each. The water temperature of 23°C–25°C was maintained constantly. Animals were kept under standard light conditions (8:00–20:00) at a temperature of 22°C ± 2°C and fed two times a day with the standard food Tetramin tropical flakes.

All animal manipulations were approved by the Local Ethical Committee of the Institute of Experimental Medicine (Minutes No. 12 of September 26, 2019).

A standard viewing aquarium, which was utilized to evaluate anxiety-phobic responses in zebrafish (1.5-L displacement, trapezoidal in shape, 15 cm high, and 7 cm wide), was used to assess the predator stress test. The aquarium was 22 and 28 cm long at the base and top, respectively. In this case, fish were placed in a 200-mL measuring beaker with a dissolved pharmacological agent for 5 min, then in a pre-start aquarium (10×10×10 cm³) with the predator *Hypsophrys nicaraguensis* for 5 min, and in a viewing aquarium for 6 min, which is usually used to assess stimulus novelty. *Kiss1*, *Kiss2*, *Kiss10*, and *KS6* were dissolved in a measuring cup at a dosage of 0.1 mg/L.

Pharmaceuticals. *Kiss1* (pyroglut-NVAYYNLNSFGLRY-NH₂), *Kiss2* (FNYPFGLRF-NH₂) of the bony fish synthesized in the Department of General Pathology and Pathophysiology, *Kiss1* mammalian kisspeptin analog of Cloud Clone (USA) *KS6* (differed from *Kiss1* by the terminal fragment), and kisspeptin 10 (Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH₂) of mammals (State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Russia) were used for pharmacological analysis. All preparations were dissolved in water at a dosage of 0.1 mg/L.

Statistical analysis. The statistical significance of differences was assessed using GraphPad Prism 8.4 (GraphPad Software, USA) and one-factor analysis of variance (ANOVA). One-factor ANOVA was conducted to compare the control group (CG) and the experimental group. The results obtained by analyzing biological materials were determined by Student’s *t*-test. The Newman–Keuls criterion for group comparison was used among nonparametric criteria. Differences were considered statistically significant at *p* < 0.05. Data are presented using descriptive statistics such as the arithmetic mean and the error of the mean.

RESULTS

In the novelty stress test without a predator, *Kiss10* and the *Kiss1* analog of the mammalian *Kiss1* kisspeptin Clone (USA) *KS6* were statistically significant in the “number of freezing.” Table 1 shows a significant reduction in the number of freezing in the experimental group compared with the control group. Kisspeptins of bony fish insignificantly reduced this pattern. In addition, *KS6* significantly reduced the freezing time and increased the number of transitions to the top of the aquarium. Moreover, exposure to *Kiss10* increased the number of transitions. However, bony fish kisspeptins reduced anxiety-phobic reactions in fish but to a lesser extent.

In the predator exposure test, kisspeptin decreased the freezing time in both fish and mammals; however, *Kiss10* and *KS6* were statistically significant. In comparison with the CG, freezing under the influence of these drugs was reduced by two times. Simultaneously, the length of the fish's trajectory increased; however, whether motion reactivity may be considered a positive effect of the drug, or whether it is still determined by the fear response, is unclear. In particular, fish-derived kisspeptins did not affect the preference of fish to be at the top of the aquarium compared with the CG. In this case, the fish preferred to be in the lower part, whereas *Kiss10*-, and *KS6*-treated fish had significantly decreased stay in this area. If the number of freezing was assessed, all kisspeptins lowered this parameter, although no statistically significant preparations were identified. Furthermore, the number of movements increased in all groups compared with the CG. The results revealed that *Kiss10* and *KS6* had the strongest effect in response to predator presentation (Table 2).

DISCUSSION

An ecosystem, as a basic natural unit, includes a set of organisms interacting with each other and occupying certain

levels in the food chain. The interaction between the predator and the prey, or two-order consumers, is the most common type of relationship. This model is most commonly used by experimenters as one of the stressors that involve a threat from a predator when present [40–42] or the odor of a predator [43–45]. While predator–prey relationships between mammals are still one of the most common research topics, similar interactions between herbivorous, and predatory fish have not gained as much popularity. In an aquatic system, chemical signals are the primary means by which fish detect a predator and assess the possibility of predation [46, 47]. Predator-specific signals allow the prey to develop adaptive defense mechanisms. These most frequently include behavioral, morphological, and physiological changes [46, 48–52]. In response to a predator signal, the prey exhibits a set of short-term behavioral responses such as decreased activity or freezing [51], decreased feeding intensity, stealth displays, and environmental changes [49, 53, 54]. Currently, a distinct lack of information exists on the sensory pathways by which the prey processes the predator's odor. This is partly explained by the lack of intensive studies on fish pheromones. Olfaction and touch are the main sensory pathways for detecting chemicals present in the aquatic environment [55]. Three types of olfactory receptor neurons (ORNs) exist in fish, namely, ciliated, microvillous, and cryptocytic cells, which are assembled into rosettes in the olfactory epithelium. These ORNs project to tubules located in specific regions within the olfactory bulb, resulting in tubules with the same chemosensitivity located next to each other. Chemical information is then transferred from the olfactory bulb through mitral cells to the forebrain, where higher-order olfactory information is processed [56, 57]. ORNs are sensitive to different classes of odors; accordingly, food odors, pheromones, and alarm signals are predominantly processed by separate pathways [56–58]. Exposure to predator odors alters various cognitive traits related to behavior. For example, exposure to a predator's odor may promote learning in general [59–61]. Although exposure to predation risk may

Table 1. Effect of Kiss1, Kiss2, Kiss10, and KS6 (0.1 mL/L) on the behavior of *Danio rerio* fish in the novelty stress test without presenting a predator

Таблица 1. Действие Kiss1, Kiss2, Kiss10, KS6 (0,1 мл/л) на поведение рыб *Danio rerio* в тесте стресса новизны без предъявления хищника

Group	Number of freezing, <i>n</i>	Freezing time, <i>s</i>	Trajectory length, <i>cm</i>	Time at the bottom of the aquarium, <i>s</i>	Number of transitions to the top of the aquarium
Control	81.38 ± 4.95	41.35 ± 2.3	1643 ± 289.8	213.9 ± 32.46	20.67 ± 6
Kiss1	61.33 ± 3.61	35.92 ± 1.52	1310 ± 205.8	275.3 ± 22.67	34.67 ± 8
Kiss2	64.25 ± 6.67	38.85 ± 1.75	1792 ± 476	210.6 ± 44.83	30.33 ± 6.8
Kiss10	46.17 ± 11.15*	28.42 ± 7.96	1163 ± 155.6	224.4 ± 38.58	44.17 ± 5.5*
KS6	29.67 ± 4.88***	18.92 ± 5.520**	663.6 ± 188.6*	183.1 ± 84.21	42.0 ± 6.0*

Note: **p* < 0.05; ***p* < 0.005; ****p* < 0.0001 relative to the control group.

Table 2. Effect of Kiss1, Kiss2, Kiss10, and KS6 (0.1 mL/L) on the behavior of *Danio rerio* fish in the novelty stress test with the presentation of a predator**Таблица 2.** Действие Kiss1, Kiss2, Kiss10 и KS6 (0,1 мл/л) на поведение рыб *Danio rerio* в тесте стресса новизны с предъявлением хищника

Group	Number of freezing <i>n</i>	Freezing time, s	Trajectory length, cm	Time at the bottom of the aquarium, s	Number of transitions to the top of the aquarium
Control	104.7 ± 15.7	53.14 ± 7.38	608.7 ± 96.19	326.6 ± 22.92	9.6 ± 4.2
Kiss1	61.86 ± 12.7	33.43 ± 5.51	993.2 ± 143.6*	352 ± 4.95	23.86 ± 5.2
Kiss2	69.71 ± 10	34.93 ± 5.02	1810 ± 499.8*	350.3 ± 4.55	11.43 ± 4.2
Kiss10	61.3 ± 5.13*	34.36 ± 2.8*	1108 ± 208.8	185.7 ± 11.75***	15 ± 2.6
KS6	62.93 ± 5.8*	32.8 ± 2.9*	1135 ± 191.9*	188.9 ± 12.69***	24 ± 5.6

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.0001$ relative to the control group.

enhance cognitive traits related to predator recognition, other cognitive functions, such as spatial learning, may be impaired [62]. Thus, if mammals produce a characteristic set of persistent behavioral responses to a single exposure by a predator, this stress will cause similar changes in fish as a confirmation of the hypothesis of common genes responsible for the development of affective disorders among different evolutionary chains [63].

Previous studies have shown that the novelty stress test is sensitive to anxiety-phobic reactions in *Danio rerio*. Our studies confirmed that the response to the novelty of being placed in a viewing aquarium demonstrates typical behavioral patterns in *Danio rerio* (zebrafish). The fish reacted by diving to the bottom, freezing, and having decreased locomotor behavior [33, 36, 39]. Freezing was frequently observed, with quite high number, and time per experiment, as was the time the fish spent at the bottom of the aquarium. The results obtained largely agree with the literature [29, 64].

In the analysis of the behavioral activities of lower vertebrates, predator-related stress showed the most striking reaction compared with novelty stress. However, these techniques represent anxiety-phobic reactions quite well, which suggests that fish behavior may be considered a screening model for the development of new drugs that normalize mental state. In this study, kisspeptin preparations were examined, which were hypothesized to have anxiolytic effects. In the comparative analysis, kisspeptins indeed inhibit the anxiety-phobic state of fish after both novelty and predator stresses. The present study showed that the number of kisspeptin-induced freezing and freezing time decreased in models of novelty stress and predator stress in comparison with the CG. The number of transitions to the top of the aquarium increased. However, no significant difference in the time the fish were in the lower part of the aquarium was found when compared with the CG. Kiss10, the mammalian kisspeptin analog of KS6, exhibited the most characteristic signs of anxiolytic effect.

The highest number of statistically significant indices was found in KS6. In addition, bony fish kisspeptins reduced anxiety patterns, but to a lesser extent. Kiss2 in teleosts, which predisposes fish to sexual behavior (Table 2), has a minor anxiolytic effect and does not differ significantly from the CG; however, some evidence reveals that fear reduction leads to mate-seeking. Thus, the hypothesis that these drugs have these expected effects was confirmed. Nevertheless, their effectiveness for further application is still unclear, providing a reason to continue the study in lower vertebrate biochemistry.

CONCLUSIONS

1. Bony fish kisspeptins and mammalian kisspeptins reduced anxiety-phobic responses in *Danio* fish; however, mammalian kisspeptins were more effective.
2. The results support the hypothesis that kisspeptins may be involved in the regulation of anxiety-phobic states, apparently to maintain emotional aspects of reproductive behavior such as sexual motivation and arousal.
3. Compared with Kiss2, Kiss1 kisspeptin has anxiolytic effects, suggesting that Kiss1 affects fear reduction, whereas Kiss2 appears to be responsible for social and sexual behavior in *Danio rerio* fish.

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.A. Golts, A.A. Blazhenko, V.A. Lebedev, A.A. Bayramov, P.P. Khokhlov, E.R. Bychkov, S.S. Purveev, S.V. Kazakov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — general concept discussion.

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

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.А. Гольц, А.А.

Блаженко, В.А. Лебедев, А.А. Байрамов, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, С.С. Пюрвеев, С.В. Казаков — написание статьи, анализ данных; А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушений и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

REFERENCES

1. Comninou AN, Wall MB, Demetriou L, et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest*. 2017;127(2):709–719. DOI: 10.1172/JCI89519
2. Comninou AN, Dhillo WS. Emerging roles of kisspeptin in sexual and emotional brain processing. *Neuroendocrinology*. 2018;106(2):195–202. DOI: 10.1159/000481137
3. Mills EGA, O'Byrne KT, Comninou AN. Kisspeptin as a behavioral hormone. *Semin Reprod Med*. 2019;37(2):56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
4. Mills EGA, O'Byrne KT, Comninou AN. The roles of the amygdala kisspeptin system. *Semin Reprod Med*. 2019;37(2):64–70. DOI: 10.1055/s-0039-3400462
5. Zhu Y, Wu X, Zhou R, et al. Hypothalamic-pituitary-end-organ axes: hormone function in female patients with major depressive disorder. *Neurosci Bull*. 2021;37(2):1176–1187. DOI: 10.1007/s12264-021-00689-6
6. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523
7. Lehman MN, Hileman SM, Goodman RL. Neuroanatomy of the kisspeptin signaling system in mammals: Comparative and developmental aspects. Kauffman A, Smith J, editors. *Kisspeptin signaling in reproductive biology. Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 784. New York: Springer, 2013. P. 27–62. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9_3
8. Hellier V, Brock O, Bakker J. The role of kisspeptin in sexual behavior. *Semin Reprod Med*. 2019;37(2):84–92. DOI: 10.1055/s-0039-3400992
9. Colledge WH. GPR54 and kisspeptins. Orphan G Protein-coupled receptors and novel neuropeptides. Civelli O, Zhou QY, editors. *Results and problems in cell differentiation*. Vol. 46. Berlin: Springer, 2008. P.117–143. DOI: 10.1007/400_2007_050
10. Kitahashi T, Ogawa S, Parhar IS. Cloning and expression of kiss2 in the zebrafish and medaka. *Endocrinology*. 2009;150(2):821–831. DOI: 10.1210/en.2008-0940
11. Gopurappilly R, Ogawa S, Parhar IS. Functional significance of GnRH and kisspeptin, and their cognate receptors in teleost reproduction. *Front Endocrinol*. 2013;8(4):24. DOI: 10.3389/fendo.2013.00024
12. Ogawa S, Ng KW, Ramadasan PN, et al. Habenular Kiss1 neurons modulate the serotonergic system in the brain of zebrafish. *Endocrinology*. 2012;153(5):2398–2407. DOI: 10.1210/en.2012-1062
13. Amo R, Aizawa H, Takahoko M, et al. Identification of the zebrafish ventral habenula as a homolog of the mammalian lateral habenula. *J Neurosci*. 2010;30(4):1566–1574. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3690-09.2010
14. Brailoiu GC, Dun SL, Ohsawa M, et al. KiSS-1 expression and metastin-like immunoreactivity in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2005;481(3):314–329. DOI: 10.1002/cne.20350
15. Overgaard A, Tena-Sempere M, Franceschini I, et al. Comparative analysis of kisspeptin-immunoreactivity reveals genuine differences in the hypothalamic Kiss1 systems between rats and mice. *Peptides*. 2013;45:85–90. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.04.013
16. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett*. 1999;446(1):103–107. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5
17. Higo S, Honda S, Iijima N, et al. Mapping of kisspeptin receptor mRNA in the whole rat brain and its co-localisation with oxytocin in the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(4):1–8. DOI: 10.1111/jne.12356
18. Servili A, Le Page Y, Leprince J, et al. Organization of two independent kisspeptin systems derived from evolutionary-ancient kiss genes in the brain of zebrafish. *J Endocrinol*. 2011;152(4):1527–1540. DOI: 10.1210/en.2010-0948
19. Song Y, Duan X, Chen J, et al. The distribution of kisspeptin (Kiss)1- and Kiss2 — Positive neurones and their connections with gonadotrophin-releasing hormone-3 neurones in the zebrafish brain. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(3):198–211. DOI: 10.1111/jne.12251
20. Song Y, Chen J, Tao B, et al. Kisspeptin2 regulates hormone expression in female zebrafish (*Danio rerio*) pituitary. *J Mol Cell Endocrinol*. 2020;513:110–858. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110858
21. Selvaraj S, Kitano H, Fujinaga Y, et al. Molecular characterization, tissue distribution, and mRNA expression profiles of two Kiss genes in the adult male and female chub mackerel (*Scomber japonicus*) during different gonadal stages. *Gen Comp Endocrinol*. 2010;169(1):28–38. DOI: 10.1016/j.ygcen.2010.07.011
22. Shahjahan M, Motohashi E, Doi H, Ando H. Elevation of Kiss2 and its receptor gene expression in the brain and pituitary of grass puffer during the spawning season. *Gen Comp Endocrinol*. 2010;169(1):48–57. DOI: 10.1016/j.ygcen.2010.07.008
23. Alvarado MV, Carrillo M, Felipe A. Expression of kisspeptins and their Receptors, gnhr-/gnhr-II-1a and gonadotropin genes in

- the brain of adult male and female European sea bass during different gonadal stages. *Gen Comp Endocrinol*. 2013;187:104–116. DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.03.030
24. Ogawa S, Sivalingam M, Anthonysamy R, Parhar IS. Distribution of Kiss2 receptor in the brain and its localization in neuroendocrine cells in the zebrafish. *Cell and Tissue Res*. 2020;379(2):349–372. DOI: 10.1007/s00441-019-03089-5
25. Felip A, Zanuy S, Pined R, et al. Evidence for two distinct KiSS genes in non-placental vertebrates that encode kisspeptins with different gonadotropin-releasing activities in fish and mammals. *J Mol Cell Endocrinology*. 2009;312(1–2):61–71. DOI: 10.1016/j.mce.2008.11.017
26. Spence R, Gerlach G, Lawrence C, Smith C. The behaviour and ecology of the Danio rerio. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2008;83(1):13–34. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2007.00030.x
27. Maximino C, de Brito MT, Colmanetti R, et al. Parametric analyses of anxiety in Danio rerio scototaxis. *Behav Brain Res*. 2010;210(1):1–7. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.031
28. Miklosi A, Andrew RJ. The zebrafish as a model for behavioral studies. *Zebrafish*. 2006;3(2):227–234. DOI: 10.1089/zeb.2006.3.227
29. Wong K, Elegante M, Bartels B, et al. Analyzing habituation responses to novelty in Danio rerio (Danio rerio). *Behav Brain Res*. 2010;208(2):450–457. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.023
30. Barcellos LJG, Koakoski G, Da Rosa JGS, et al. Chemical communication of predation risk in zebrafish does not depend on cortisol increase. *Sci Rep*. 2014;4:5076. DOI: 10.1038/srep05076
31. Kalluef AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Cell Press*. 2014;35(2):63–75. DOI: 10.1016/j.tips.2013.12.002
32. O'Connor CM, Reddon AR, Odetunde A, et al. Social cichlid fish change behavior in response to a visual predator stimulus, but not the odour of damaged conspecifics. *Behav Processes*. 2015;121:21–29. DOI: 10.1016/j.beproc.2015.10.002
33. Shabanov PD, Lebedev VA, Lebedev AA, Bychkov ER. Effect of novelty stress on behavioral responses of Danio rerio and assessment of dose-dependent effects of anxiolytics of benzodiazepine structure with phenazepam as an example. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):57–63. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15357-63
34. Shabanov PD, Blazhenko AA, Devyashin AS, et al. In search of new brain biomarkers of stress. *Res Results Pharmacol*. 2021;7(1):41–46. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.63326
35. Cachat J, Stewart A, Grossman L, Kalueff AV. Measuring behavioral and endocrine responses to novelty stress in adult Danio rerio. *Nat Protoc*. 2010;5(11):1786–1789. DOI: 10.1038/nprot
36. Devyashin AS, Blazhenko AA, Lebedev VA, et al. Assessment of dose-dependent effects of anxiolytics of benzodiazepine structure with diazepam as an example in Danio Rerio. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):43–49. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF18143-49
37. Eresko SO, Airapetov MI, Matveeva NA, et al. Danio Rerio as a model object in drug research. *Narcology*. 2020;19(4):43–48. DOI: 10.25557/1682-8313
38. Blazhenko AA, Khokhlov PP, Tissen IY, et al. Benzodiazepine tranquilizers abolish the stress-induced increase of the brain ghrelin level in DANIO RERIO. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(4):327–332. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF184327-332
39. Lebedev VA, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Probability Of Using The Behavioral Responses Of Danio Rerio In Assessment Of Dose-Dependent Effects Of Phenazepam. *Laboratory Animals for Science*. 2018;(1):12–21. (In Russ.) DOI: 10.29926/2618723X-2018-01-02
40. Adamec R, Walling S, Burton P. Long-lasting, selective, anxiogenic effects of feline predator stress in mice. *Physiol Behav*. 2004;83(3):401–410. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.08.029
41. Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress*. 2008;11(4):259–281. DOI: 10.1080/10253890701768613
42. Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2013;44:1–16. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.001
43. Zohar J, Matar MA, Ifergane G, et al. Brief post stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(9):653–666. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.04.009
44. Mackenzie L, Nalivaiko E, Beig MI, et al. Ability of predator odour exposure to elicit conditioned versus sensitized post-traumatic stress disorder-like behaviours, and forebrain delta Fos B expression, in rats. *Neuroscience*. 2010;169(2):733–742. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.005
45. Cohen H, Liu T, Kozlovsky N, et al. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):350–363. DOI: 10.1038/npp.2011.230
46. Bronmark C, Miner JG. Predator-induced phenotypical change in body morphology in crucian carp. *Science*. 1992;258(5086):1348–1350. DOI: 10.1126/science.258.5086.1348
47. Ferrari MCO, Chivers DP, Wisenden BD. Chemical ecology of predator-prey interactions in aquatic ecosystems: a review and prospectus. *Can J Zool*. 2010;88(7):698–724. DOI: 10.1139/Z10-029
48. Chivers DP, Mirza RS. Predator diet cues and the assessment of predation risk by aquatic vertebrates: a review and prospectus. Marchlewska-Koj A, Lepri JJ, Müller-Schwarze D, editors. *Chemical Signals in Vertebrates 9*. Boston: Springer, 2001. P. 277–284. DOI: 10.1007/978-1-4615-0671-3_37
49. Dawidowicz P, Loose CJ. Metabolic costs during predator-induced dielvertical migration of Daphnia. *Limnol Oceanogr*. 1992;37(8):1589–1595. DOI: 10.4319/lo.1992.37.8.1589
50. Fonner CW, Woodley SK. Testing the predation stress hypothesis: behavioural and hormonal responses to predator cues in Allegheny Mountain dusky salamanders. *Behaviour*. 2015;152(6):797–819. DOI: 10.1163/1568539X-00003254
51. Gazzola A, Brandalise F, Rubolini D, et al. Fear is the mother of invention: anuran embryos exposed to predator cues alter lifehistory traits, post-hatching behaviour and neuronal activity patterns. *J Exp Biol*. 2015;218(24):3919–3930. DOI: 10.1242/jeb.126334
52. Hazlett BA. Responses to multiple chemical cues by the crayfish *Orconectes virilis*. *Behaviour*. 1999;136(2):161–177. DOI: 10.1651/C-2595.1
53. Foam PE, Harvey MC, Mirza RS, Brown GE. Heads up: juvenile convict cichlids switch to threat-sensitive foraging tactics based on chemosensory information. *Anim Behav*. 2005;70(3):601–607. DOI: 10.1016/j.anbehav.2004.12.011
54. Briones-Fourzán P, Ramírez-Zaldívar E, Lozano-Álvarez E. Influence of conspecific and heterospecific aggregation cues and

alarm odors on shelter choice by syntopic spiny lobsters. *Biol Bull.* 2008;215(2):182–190. DOI: 10.2307/25470699

55. Mitchell MD, Bairos-Novak KR. Mechanisms underlying the control of responses to predator odours in aquatic prey. *J Exp Biol.* 2017;220(11):1937–1946. DOI: 10.1242/jeb.135137

56. Derby CD, Sorensen PW. Neural processing, perception, and behavioral responses to natural chemical stimuli by fish and crustaceans. *J Chem Ecol.* 2008;34(7):898–914. DOI: 10.1007/s10886-008-9489-0

57. Døving KB, Lastein S. The alarm reaction in fishes-odorants, modulations of responses, neural pathways. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1170(1):413–423. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04111.x

58. Hamdani EH, Døving KB. Sensitivity and selectivity of neurons in the medial region of the olfactory bulb to skin extract from conspecifics in crucian carp, *Carassius carassius*. *Chem Senses.* 2003;28(3):181–189. DOI: 10.1093/chemse/28.3.181

59. Brown GE, Ferrari MCO, Elvidge CK, et al. Phenotypically plastic neophobia: a response to variable predation risk. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2013;280(1756):20122712. DOI: 10.1098/rspb.2012.2712

60. Mitchell MD, Chivers DP, Brown GE, Ferrari MCO. Living on the edge: how does environmental risk affect the behavioural and cognitive ecology of prey? *Anim Behav.* 2016;115:185–192. DOI: 10.1016/j.anbehav.2016.03.018

61. Orr MV, El-Bekai M, Lui M, et al. Predator detection in *Lymnaea stagnalis*. *J Exp Biol.* 2007;210(23):4150–4158. DOI: 10.1242/jeb.010173

62. Brown C, Braithwaite VA. Effects of predation pressure on the cognitive ability of the poeciliid *Brachyraphis episcopi*. *Behav Ecol.* 2005;16(2):482–487. DOI: 10.1093/beheco/ari016

63. Demin KA, Krotova NA, Ilyin NP, et al. Evolutionarily conserved gene expression patterns for affective disorders revealed using cross-species brain transcriptomic analyses in humans, rats and zebrafish. *Sci Rep.* 2022;12:20836. DOI: 10.1038/s41598-022-22688-x

64. Stewart A, Ferdous F. The developing utility of *Danio rerio* in modeling neurobehavioral disorders. *Int J Comp Psychol.* 2010;23(1):104–121. DOI: 10.1016/j.jnpbp.2010.11.035

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comninou A.N., Wall M.B., Demetriou L., et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans // *J Clin Invest.* 2017. Vol. 127, No. 2. P. 709–719. DOI: 10.1172/JCI89519
2. Comninou A.N., Dhillon W.S. Emerging roles of kisspeptin in sexual and emotional brain processing // *Neuroendocrinology.* 2018. Vol. 106, No. 2. P. 195–202. DOI: 10.1159/000481137
3. Mills E.G.A., O'Byrne K.T., Comninou A.N. Kisspeptin as a behavioral hormone // *Semin Reprod Med.* 2019. Vol. 37, No. 2. P. 56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
4. Mills E.G.A., O'Byrne K.T., Comninou A.N. The roles of the amygdala kisspeptin system // *Semin Reprod Med.* 2019. Vol. 37, No. 2. P. 64–70. DOI: 10.1055/s-0039-3400462
5. Zhu Y., Wu X., Zhou R., et al. Hypothalamic-pituitary-end-organ axes: hormone function in female patients with major depressive disorder // *Neurosci Bull.* 2021. Vol. 37, No. 2. P. 1176–1187. DOI: 10.1007/s12264-021-00689-6
6. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *Stress.* 2017. Vol. 20, No. 5. P. 476–494. DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523

7. Lehman M.N., Hileman S.M., Goodman R.L. Neuroanatomy of the kisspeptin signaling system in mammals: Comparative and developmental aspects. Kisspeptin signaling in reproductive biology. *Advances in experimental medicine and biology.* Vol. 784 / A. Kauffman, J. Smith, editors. New York: Springer, 2013. P. 27–62. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9_3

8. Hellier V., Brock O., Bakker J. The role of kisspeptin in sexual behavior // *Semin Reprod Med.* 2019. Vol. 37, No. 2. P. 84–92. DOI: 10.1055/s-0039-3400992

9. Colledge W.H. GPR54 and kisspeptins. Orphan G Protein-coupled receptors and novel neuropeptides. Results and problems in cell differentiation. Vol. 46 / O. Civelli, Q.Y. Zhou, editors. Berlin: Springer, 2008. P. 117–143. DOI: 10.1007/400_2007_050

10. Kitahashi T., Ogawa S., Parhar I.S. Cloning and expression of kiss2 in the zebrafish and medaka // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150, No. 2. P. 821–831. DOI: 10.1210/en.2008-0940

11. Gopurappilly R., Ogawa S., Parhar I.S. Functional significance of GnRH and kisspeptin, and their cognate receptors in teleost reproduction // *Front Endocrinol.* 2013. Vol. 8, No. 4. P. 24. DOI: 10.3389/fendo.2013.00024

12. Ogawa S., Ng K.W., Ramadasan P.N., et al. Habenular Kiss1 neurons modulate the serotonergic system in the brain of zebrafish // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153, No. 5. P. 2398–2407. DOI: 10.1210/en.2012-1062

13. Amo R., Aizawa H., Takahoko M., et al. Identification of the zebrafish ventral habenula as a homolog of the mammalian lateral habenula // *J Neurosci.* 2010. Vol. 30, No. 4. P. 1566–1574. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3690-09.2010

14. Brailoiu G.C., Dun S.L., Ohsawa M., et al. KiSS-1 expression and metastatin-like immunoreactivity in the rat brain // *J Comp Neurol.* 2005. Vol. 481, No. 3. P. 314–329. DOI: 10.1002/cne.20350

15. Overgaard A., Tena-Sempere M., Franceschini I., et al. Comparative analysis of kisspeptin-immunoreactivity reveals genuine differences in the hypothalamic Kiss1 systems between rats and mice // *Peptides.* 2013. Vol. 45. P. 85–90. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.04.013

16. Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P., et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 446, No. 1. P. 103–107. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5

17. Higo S., Honda S., Iijima N., et al. Mapping of kisspeptin receptor mRNA in the whole rat brain and its co-localisation with oxytocin in the paraventricular nucleus // *J Neuroendocrinol.* 2016. Vol. 28, No. 4. P. 1–8. DOI: 10.1111/jne.12356

18. Servili A., Le Page Y., Leprince J., et al. Organization of two independent kisspeptin systems derived from evolutionary-ancient kiss genes in the brain of zebrafish // *J Endocrinol.* 2011. Vol. 152, No. 4. P. 1527–1540. DOI: 10.1210/en.2010-0948

19. Song Y., Duan X., Chen J., et al. The distribution of kisspeptin (Kiss)1- and Kiss2 — Positive neurones and their connections with gonadotrophin-releasing hormone-3 neurones in the zebrafish brain // *J Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 27, No. 3. P. 198–211. DOI: 10.1111/jne.12251

20. Song Y., Chen J., Tao B., et al. Kisspeptin2 regulates hormone expression in female zebrafish (*Danio rerio*) pituitary // *J Mol Cell Endocrinol.* 2020. Vol. 513. P. 110–858. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110858

21. Selvaraj S., Kitano H., Fujinaga Y., et al. Molecular characterization, tissue distribution, and mRNA expression profiles of two Kiss genes in the adult male and female chub mackerel (*Scomber japonicus*) during different gonadal stages // *Gen Comp Endocrinol.* 2010. Vol. 169, No. 1. P. 28–38. DOI: 10.1016/j.ygcen.2010.07.011

22. Shahjahan M., Motohashi E., Doi H., Ando H. Elevation of Kiss2 and its receptor gene expression in the brain and pituitary of grass puffer during the spawning season // *Gen Comp Endocrinol.* 2010. Vol. 169, No. 1. P. 48–57. DOI: 10.1016/j.ygcen.2010.07.008
23. Alvarado M.V., Carrillo M., Felipe A. Expression of kisspeptins and their Receptors, *gnrh-1/gnrh-II-1a* and gonadotropin genes in the brain of adult male and female European sea bass during different gonadal stages // *Gen Comp Endocrinol.* 2013. Vol. 187. P. 104–116. DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.03.030
24. Ogawa S., Sivalingam M., Anthonysamy R., Parhar I.S. Distribution of Kiss2 receptor in the brain and its localization in neuroendocrine cells in the zebrafish // *Cell and Tissue Res.* 2020. Vol. 379, No. 2. P. 349–372. DOI: 10.1007/s00441-019-03089-5
25. Felipe A., Zanuy S., Pined R., et al. Evidence for two distinct Kiss genes in non-placental vertebrates that encode kisspeptins with different gonadotropin-releasing activities in fish and mammals // *J Mol Cell Endocrinology.* 2009. Vol. 312, No. 1–2. P. 61–71. DOI: 10.1016/j.mce.2008.11.017
26. Spence R., Gerlach G., Lawrence C., Smith C. The behaviour and ecology of the *Danio rerio* // *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2008. Vol. 83, No. 1. P. 13–34. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2007.00030.x
27. Maximino C., de Brito M.T., Colmanetti R., et al. Parametric analyses of anxiety in *Danio rerio* scototaxis // *Behav Brain Res.* 2010. Vol. 210, No. 1. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.031
28. Miklosi A., Andrew R.J. The zebrafish as a model for behavioral studies // *Zebrafish.* 2006. Vol. 3, No. 2. P. 227–234. DOI: 10.1089/zeb.2006.3.227
29. Wong K., Elegante M., Bartels B., et al. Analyzing habituation responses to novelty in *Danio rerio* (*Danio rerio*) // *Behav Brain Res.* 2010. Vol. 208, No. 2. P. 450–457. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.023
30. Barcellos L.J.G., Koakoski G., Da Rosa J.G.S., et al. Chemical communication of predation risk in zebrafish does not depend on cortisol increase // *Sci Rep.* 2014. Vol. 4. ID 5076. DOI: 10.1038/srep05076
31. Kalluef A.V., Stewart A.M., Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders // *Cell Press.* 2014. Vol. 35, No. 2. P. 63–75. DOI: 10.1016/j.tips.2013.12.002
32. O'Connor C.M., Reddon A.R., Odetunde A., et al. Social cichlid fish change behavior in response to a visual predator stimulus, but not the odour of damaged conspecifics // *Behav Processes.* 2015. Vol. 121. P. 21–29. DOI: 10.1016/j.beproc.2015.10.002
33. Шабанов П.Д., Лебедев В.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Влияние стресса новизны на поведенческие ответы *danio rerio* и оценка дозозависимых эффектов анксиолитиков бензодиазепинового ряда на примере феназепама // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017. Т. 15, № 3. С. 57–63. DOI: 10.17816/RCF15357-63
34. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S., et al. In search of new brain biomarkers of stress // *Res Results Pharmacol.* 2021. Vol. 7, No. 1. P. 41–46. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.63326
35. Cachat J., Stewart A., Grossman L., Kalueff A.V. Measuring behavioral and endocrine responses to novelty stress in adult *Danio rerio* // *Nat Protoc.* 2010. Vol. 5, No. 11. P. 1786–1789. DOI: 10.1038/nprot
36. Девяшин А.С., Блаженко А.А., Лебедев В.А., и др. Оценка дозозависимых эффектов анксиолитиков бензодиазепинового ряда на примере диазепама у *danio rerio* // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2020. Т. 18, № 1. С. 43–49. DOI: 10.17816/RCF18143-49
37. Ереско С.О., Айрапетов М.И., Матвеева Н.А., и др. *Danio rerio* как модельный объект в наркологических исследованиях // *Наркология.* 2020. Т. 19, № 4. С. 43–48. DOI: 10.25557/1682-8313
38. Блаженко А.А., Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., и др. Устранение стрессогенного повышения грелина в головном мозге *danio rerio* бензодиазепиновыми транквилизаторами // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2020. Т. 18, № 4. С. 327–332. DOI: 10.17816/RCF184327-332
39. Лебедев В.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Возможность использования поведенческих ответов *danio rerio* в оценке дозозависимых эффектов феназепама // *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018. № 1. С. 12–21. DOI: 10.29926/2618723X-2018-01-02
40. Adamec R., Walling S., Burton P. Long-lasting, selective, anxiogenic effects of feline predator stress in mice // *Physiol Behav.* 2004. Vol. 83, No. 3. P. 401–410. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.08.029
41. Zoladz P.R., Conrad C.D., Fleshner M., Diamond D.M. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder // *Stress.* 2008. Vol. 11, No. 4. P. 259–281. DOI: 10.1080/10253890701768613
42. Zoladz P.R., Fleshner M., Diamond D.M. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD // *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2013. Vol. 44. P. 1–16. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.001
43. Zohar J., Matar M.A., Ifergane G., et al. Brief post stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18, No. 9. P. 653–666. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.04.009
44. Mackenzie L., Nalivaiko E., Beig M.I., et al. Ability of predator odour exposure to elicit conditioned versus sensitized posttraumatic stress disorder-like behaviours, and forebrain delta Fos B expression, in rats // *Neuroscience.* 2010. Vol. 169, No. 2. P. 733–742. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.005
45. Cohen H., Liu T., Kozlovsky N., et al. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder // *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 37, No. 2. P. 350–363. DOI: 10.1038/npp.2011.230
46. Bronmark C., Miner J.G. Predator-induced phenotypical change in body morphology in crucian carp // *Science.* 1992. Vol. 258, No. 5086. P. 1348–1350. DOI: 10.1126/science.258.5086.1348
47. Ferrari M.C.O., Chivers D.P., Wisenden B.D. Chemical ecology of predator-prey interactions in aquatic ecosystems: a review and prospectus // *Can J Zool.* 2010. Vol. 88, No. 7. P. 698–724. DOI: 10.1139/Z10-029
48. Chivers D.P., Mirza R.S. Predator diet cues and the assessment of predation risk by aquatic vertebrates: a review and prospectus. *Chemical Signals in Vertebrates 9* / A. Marchlewska-Koj, J.J. Lepri, D. Müller-Schwarze, editors. Boston: Springer, 2001. P. 277–284. DOI: 10.1007/978-1-4615-0671-3_37
49. Dawidowicz P., Loose C.J. Metabolic costs during predator-induced diel vertical migration of *Daphnia* // *Limnol Oceanogr.* 1992. Vol. 37, No. 8. P. 1589–1595. DOI: 10.4319/lo.1992.37.8.1589
50. Fonner C.W., Woodley S.K. Testing the predation stress hypothesis: behavioural and hormonal responses to predator cues in *Allegheeny Mountain dusky salamanders* // *Behaviour.* 2015. Vol. 152, No. 6. P. 797–819. DOI: 10.1163/1568539X-00003254

51. Gazzola A., Brandalise F., Rubolini D., et al. Fear is the mother of invention: anuran embryos exposed to predator cues alter lifehistory traits, post-hatching behaviour and neuronal activity patterns // *J Exp Biol.* 2015. Vol. 218, No. 24. P. 3919–3930. DOI: 10.1242/jeb.126334
52. Hazlett B.A. Responses to multiple chemical cues by the crayfish *Orconectes virilis* // *Behaviour.* 1999. Vol. 136, No. 2. P. 161–177. DOI: 10.1651/C-2595.1
53. Foam P.E., Harvey M.C., Mirza R.S., Brown G.E. Heads up: juvenile convict cichlids switch to threat-sensitive foraging tactics based on chemosensory information // *Anim Behav.* 2005. Vol. 70, No. 3. P. 601–607. DOI: 10.1016/j.anbehav.2004.12.011
54. Briones-Fourzán P., Ramírez-Zaldívar E., Lozano-Álvarez E. Influence of conspecific and heterospecific aggregation cues and alarm odors on shelter choice by syntopic spiny lobsters // *Biol Bull.* 2008. Vol. 215, No. 2. P. 182–190. DOI: 10.2307/25470699
55. Mitchell M.D., Bairos-Novak K.R. Mechanisms underlying the control of responses to predator odours in aquatic prey // *J Exp Biol.* 2017. Vol. 220, No. 11. P. 1937–1946. DOI: 10.1242/jeb.135137
56. Derby C.D., Sorensen P.W. Neural processing, perception, and behavioral responses to natural chemical stimuli by fish and crustaceans // *J Chem Ecol.* 2008. Vol. 34, No. 7. P. 898–914. DOI: 10.1007/s10886-008-9489-0
57. Døving K.B., Lastein S. The alarm reaction in fishes-odorants, modulations of responses, neural pathways // *Ann NY Acad Sci.* 2009. Vol. 1170, No. 1. P. 413–423. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04111.x
58. Hamdani E.H., Døving K.B. Sensitivity and selectivity of neurons in the medial region of the olfactory bulb to skin extract from conspecifics in crucian carp, *Carassius carassius* // *Chem Senses.* 2003. Vol. 28, No. 3. P. 181–189. DOI: 10.1093/chemse/28.3.181
59. Brown G.E., Ferrari M.C.O., Elvidge C.K., et al. Phenotypically plastic neophobia: a response to variable predation risk // *Proc R Soc B Biol Sci.* 2013. Vol. 280, No. 1756. ID 20122712. DOI: 10.1098/rspb.2012.2712
60. Mitchell M.D., Chivers D.P., Brown G.E., Ferrari M.C.O. Living on the edge: how does environmental risk affect the behavioural and cognitive ecology of prey? // *Anim Behav.* 2016. Vol. 115. P. 185–192. DOI: 10.1016/j.anbehav.2016.03.018
61. Orr M.V., El-Bekai M., Lui M., et al. Predator detection in *Lymnaea stagnalis* // *J Exp Biol.* 2007. Vol. 210, No. 23. P. 4150–4158. DOI: 10.1242/jeb.010173
62. Brown C., Braithwaite V.A. Effects of predation pressure on the cognitive ability of the poeciliid *Brachyraphis episcopi* // *Behav Ecol.* 2005. Vol. 16, No. 2. P. 482–487. DOI: 10.1093/beheco/ari016
63. Demin K.A., Krotova N.A., Ilyin N.P., et al. Evolutionarily conserved gene expression patterns for affective disorders revealed using crossspecies brain transcriptomic analyses in humans, rats and zebrafish // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12. ID 20836. DOI: 10.1038/s41598-022-22688-x
64. Stewart A., Ferdous F. The developing utility of *Danio rerio* in modeling neurobehavioral disorders // *Int J Comp Psychol.* 2010. Vol. 23, No. 1. P. 104–121. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.035

AUTHORS' INFO

Vladanka A. Goltz, post-graduate fellow;
e-mail: digitalisobscura@mail.ru

***Andrei A. Lebedev**, Dr. Sci. (Biol.),
Head of the Laboratory;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Aleksandra A. Blazhenko, junior research assistant;
eLibrary SPIN: 8762-3604;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci. (Biol.), research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>;
eLibrary SPIN: 1103262; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Alekber A. Bayramov, Dr. Sci. (Med.),
leading researcher; eLibrary SPIN: 9802-9988;
e-mail: alekber@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Владанка Александровна Гольц, аспирант;
e-mail: digitalisobscura@mail.ru

***Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук,
профессор, заведующий лабораторией;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Александра Александровна Блаженко, младший научный сотрудник; eLibrary SPIN: 8762-3604;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>;
eLibrary SPIN: 1103262; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Алекбер Азизович Байрамов, д-р мед. наук,
ведущий научный сотрудник; eLibrary SPIN: 9802-9988;
e-mail: alekber@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Платон Платонович Хохлов, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; e-mail: platonkh@list.ru

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

Сарнг Саналович Пюрвеев, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Сергей Владимирович Казаков, аспирант; e-mail: svkazakov@mail.ru

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

ОБ АВТОРАХ

Platon P. Khokhlov, Cand. Sci. (Biol.); senior researcher; e-mail: platonkh@list.ru

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

Sarng S. Pyurveev, researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Sergei V. Kazakov, post-graduate fellow; e-mail: svkazakov@mail.ru

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

Scientific Article

Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance

Irina B. Krylova, Elena N. Selina

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The pharmacological correction of metabolic processes, providing an increase in the efficiency and duration of physical performance and contributing to rapid rehabilitation, is an important component of the regulation of adaptation. Previously, we found that the pyrimidine nucleoside uridine exhibits antihypoxic properties, activates mitochondrial K^+_{ATP} channels (mito K_{ATP}), normalizes energy metabolism, reduces lipid peroxidation, activates the antioxidant system, and increases glycogen content. The substance with such properties was assumed to increase endurance and improve recovery after physical performance.

AIM: To examine the effect of uridine on the endurance of experimental animals in the forced swimming test under different intensities of physical performance and their rehabilitation.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were performed on male Wistar rats (350–380 g) and male outbred mice (25–30 g). In the first series, the effect of uridine on the rat's endurance was studied in the forced swimming test with a load of 5%, 7%, or 10% of the animal weight. In the second series, the effect of uridine on the first phase of recovery was evaluated in a three-load swimming test. Mice with 10% load were subjected to a swimming test three times, after which the trail index — the ratio of time of the third trail to the first trail — was determined. The frequency of animals with low, medium, and high recovery ability was estimated. Uridine 30 mg/kg or physiological saline (control) was administered 30 min before testing, 5-hydroxidecanoate (5-HD, mito K_{ATP} blocker) 5 mg/kg 45 min before testing, and mexidol (reference drug) 200 mg/kg 50 min before testing.

RESULTS: Uridine increased the critical swimming duration by 58% and 44% at 5% and 7% exercise, respectively, in comparison with control. At 7% load, the drug increased the period before the appearance of the first signs of fatigue by 100%. After the blockade of mito K_{ATP} channels, the effect of uridine decreased by 40% in the presence of fatigue and 24% in critical swimming duration. In the three-load swimming test, uridine increased the trail index by 1.5 times, which was comparable to the effect of mexidol, and increased the number of animals with a high ability to recover by 2.6 times. The use of uridine after mito K_{ATP} channel blockade did not lead to a decrease of its positive effect and the blockade of channels with 5-HD did not affect rehabilitation.

CONCLUSIONS: Uridine increases the endurance of rats with a medium load in the forced swimming test and the rehabilitation of mice in the three-load swimming test. It also increases the number of animals with a high ability to recover after a swimming performance. The mechanism of its effects was realized both through the activation of mito K_{ATP} channels and, probably, the stimulation of glycogenesis.

Keywords: uridine; endurance; rehabilitation; forced swimming test; physical performance; mito K_{ATP} channel.

To cite this article:

Krylova IB, Selina EN. Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

Received: 17.05.2023

Accepted: 25.05.2023

Published: 30.06.2023

УДК 615.214.31 + 615.275.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

Научная статья

Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки

И.Б. Крылова, Е.Н. Селина

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Фармакологическая коррекция метаболических процессов, обеспечивающих увеличение эффективности и длительности выполняемой работы и способствующих скорейшему восстановлению организма после физических нагрузок, является важным компонентом регуляции адаптационных возможностей организма. Ранее нами было установлено, что пиримидиновый нуклеозид уридин проявляет антигипоксические свойства, способен активировать митохондриальные K_{ATP}^+ каналы (мито K_{ATP}), нормализует энергетический обмен, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, активирует антиоксидантную систему, а также увеличивает содержание гликогена. Можно предположить, что соединение с такими свойствами будет повышать выносливость и способствовать более быстрому восстановлению сил после физических нагрузок.

Цель — изучение влияния уридина на работоспособность экспериментальных животных в тесте вынужденного плавания с утяжелением при физических нагрузках разной интенсивности и на восстановление их работоспособности.

Материалы и методы. Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар (350–380 г) и самцах белых беспородных мышей (25–30 г). В первой серии экспериментов определяли влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением массой 5, 7 или 10 % от веса животного. Физическую работоспособность оценивали по продолжительности плавания до появления первых признаков утомления и/или времени предельного плавания до гибели. Во второй серии в трехнагрузочном плавательном тесте оценивали влияние уридина на первую фазу процессов восстановления. Мышей с 10 % грузом 3 раза подвергали плавательной пробе, после чего определяли индекс пробы, равный отношению времени выполнения нагрузки 3 к нагрузке 1. Оценивали частоту встречаемости животных с низкой, средней и высокой способностью к восстановлению. Уридин объемом 30 мг/кг или физиологический раствор (контроль) вводили за 30 мин, 5-гидроксидеканоат (5-ГД, блокатор mito K_{ATP} каналов) 5 мг/кг — за 45 мин, мексидол (препарат сравнения) 200 мг/кг — за 50 мин до начала тестирования.

Результаты. Уридин увеличивал продолжительность предельного плавания на 58 и 44 % при 5 и 7 % нагрузке соответственно. При 7 % нагрузке под действием препарата период до появления первых признаков утомления возрастал на 100 %. Эффект уридина, введенного на фоне блокады mito K_{ATP} каналов, снижался на 40 % в случае утомления и на 24 % в случае ПП. В трехнагрузочном плавательном тесте уридин в 1,5 раза увеличивал эффективность восстановления сил, что было сопоставимо с действием мексидола. Препарат в 2,6 раза увеличивал долю животных с высокой способностью к восстановлению. Применение уридина на фоне блокады mito K_{ATP} каналов не приводило к ослаблению его положительного эффекта, а блокада каналов 5-ГД не влияла на способность животных к восстановлению сил.

Заключение. Уридин увеличивает выносливость животных в тесте вынужденного предельного плавания при предъявлении им нагрузок средней интенсивности, повышает способность к восстановлению работоспособности в трехнагрузочном плавательном тесте и увеличивает количество животных с высокой способностью к восстановлению. Механизм его действия реализуется как через активацию mito K_{ATP} каналов, так и, вероятно, через стимуляцию гликогенеза.

Ключевые слова: уридин; выносливость; восстановление сил; тест вынужденного предельного плавания; физическая нагрузка, mito K_{ATP} каналы.

Как цитировать:

Крылова И.Б., Селина Е.Н. Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

BACKGROUND

To increase performance and recover rapidly after intense physical activity are issues in various areas of human life, i.e., labor, sports, and military service. Therefore, possible solutions, particularly those related to the pharmacological correction of metabolic changes during heavy physical loads, are desired [1]. Hypoxia, which is referred to as exercise hypoxia [2] or physiologic hypoxia [3], underlies the decline in performance. Oxygen deficiency during prolonged or intense exercise limits the body's ability to use the aerobic pathway of energy production, which subsequently activates anaerobic glycolysis. Owing to the rapid depletion of its substrate supply, this opportunity to replenish energy resources becomes inefficient, resulting in fatigue and decreased performance. Antihypoxants and antioxidants may be used as nondoping drugs to increase work volume and duration and accelerate recovery [4].

The pyrimidine nucleoside uridine, a metabolic precursor of uridine diphosphate (UDP), an endogenous activator of mitochondrial adenosine triphosphate (ATP)-sensitive $K^{(+)}$ ($\text{mitoK}_{\text{ATP}}$) channels, was found to exhibit antihypoxic properties in experimental models of hypoxic conditions such as hypoxic hypoxia with hypercapnia and local circulatory hypoxia (acute myocardial ischemia) [5]. Uridine normalizes energy metabolism, reduces the intensity of lipid peroxidation, and activates the antioxidant system in the ischemic myocardium [6]. When it was used along with $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel blockade, its main effect was assumed to be the activation of these channels [7]. Activation leads to the preservation of the morphofunctional organization of mitochondria and thus increases the efficiency of the aerobic component (oxidative phosphorylation) in the cellular energy supply system. In the presence of acute myocardial ischemia, uridine metabolites may participate in glycogenesis [8, 9], replenishing glycogen stores, which plays an important role in both aerobic and anaerobic pathways of energy supply to muscle tissues. Therefore, a compound with such properties may increase work capacity (endurance) and improve recovery from physical performance.

This study aimed to examine the effect of uridine on the endurance of experimental animals in the forced swimming (FS) test under different intensities of physical performance and their rehabilitation.

MATERIALS AND METHODS

Experiments were performed on 76 (each group including 6–14 animals) male Wistar rats (350–380 g) and 48 male white outbred mice (25–30 g). The animals were obtained from the Rappolovo nursery and kept under standard vivarium conditions at a room temperature of 20°C–22°C, relative humidity of 60%–70%, and 12-h day/night cycle with free access to water and food.

Experiments were conducted in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of

Vertebrate Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), in accordance with the ethical principles outlined in the Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63/US dated September 22, 2010, and with the approval of the Bioethics Commission of the Institute of Experimental Medicine. The experimental work was performed in accordance with the methodological guidelines for the study of drugs that affect physical performance [10].

Two series of experiments were conducted. In series 1, the effect of uridine on rat performance in the FS test with weighting was determined. A load corresponding to 5%, 7%, or 10% of the animal's weight was attached to the base of the sacrum 15 min before testing [1]. The water depth in the pool was 80 cm, and the water temperature was 22°C.

Rats were intraperitoneally injected with uridine at a dose of 30 mg/kg or saline solution 30 min before pool immersion (control group [CG]). In addition, the effects on the performance of the $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel blocker 5-HD, which was administered 45 min before the experiment at a dose of 5 mg/kg, and the combined application of 5-HD and uridine were examined in a 5% loading experiment. In the latter case, 5-HD was administered 15 min before uridine. The criterion for study termination was the death of the animal, and the parameters that reflect physical performance were the duration of swimming before the first signs of fatigue (before the first dive) and/or the time of FS before death.

In series 2, the three-load swimming test was used, which is a modified FS test and is conducted to assess the effect of drugs on the first phase of recovery (first hour) [10]. The experiment was performed on male white outbred mice weighing 25–30 g, which were divided into groups (Table 1). A 10% load was attached to sacral base, and in the swimming test, the animals were immersed in a pool with water temperature of 22 °C. The criterion for the termination of swimming load 1 was the inability of the animals to continue swimming (diving to the bottom of the pool without swimming movements for 30 s or the appearance of rotational movements or agonal convulsions). After the refusal to continue the load, the mice were quickly removed from the water and dried. After 5 min, they were reimmersed in the pool for the second swimming test (load 2), after which they rested for 45 min. Subsequently, all animals were subjected to a third swimming test (load 3). The duration of each load test was recorded. The ability to recover, i.e., the so-called the test index (TI), was analyzed, which was equal to the ratio of the time of performing load 3 to load 1. The TI was characterized as low (<0.5), medium (0.51–0.8), and high (>0.8) recovery ability. Moreover, animals with low, medium, and high recovery ability were assessed. Uridine 30 mg/kg or saline (CG) was injected intraperitoneally 30 min before testing, and 5-HD 5 mg/kg was injected 45 (CG) or 15 min before uridine administration. Mexidol at a dose of 200 mg/kg, which was administered intraperitoneally 50 min before testing, was used as the comparison drug.

Statistical data analysis was performed using GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, USA). Experimental groups were compared using the one-factor analysis of variance, Student's *t*-test, and Fisher's nonparametric criterion. Between-group differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Data are presented as mean and standard error ($M \pm SEM$).

RESULTS

FS test with weighting

Under FS conditions with a 5% load, the period before the emergence of signs of fatigue (time of the first dive) in control animals ($n = 6$) was 170 ± 17 s, and the FS duration was 526 ± 37 s (Fig. 1). The administration of uridine to rats ($n = 11$) at a dose of 30 mg/kg did not significantly change the swimming time to fatigue, which was 185 ± 40 s. By contrast, the duration of the uridine-induced FS increased by 58% compared with the CG. Under these conditions, the $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel blocker 5-HD ($n = 6$) significantly decreased rat performance, reducing the swimming time to fatigue by 3.9-fold and the time to FS by 2.4-fold compared with the CG (Fig. 1), indicating the involvement of $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channels in the energy supply during physical activity. The effect of uridine administration along with $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel blockade was reduced by 40% in the presence of fatigue and by 24% in the case of FS.

Increasing the load to 7% (Fig. 2) resulted in a significantly faster fatigue onset and decreased the endurance of the animals. Thus, the time to the first dive and FS time in the CG decreased by 5.3- and 2.9-fold, respectively, compared with a 5% load. Uridine increased the period until the first signs of fatigue by 100%. The FS duration after uridine administration was 44% higher than that of the CG. Thus, with increased load, drug efficiency improved, which was manifested as an increase of both the FS time and duration before fatigue onset.

Increasing the load up to 10% of body weight resulted in further decreased performance of the CG and the inability to clearly distinguish the time up to the first dive, as fatigue occurred very quickly. In these animals, uridine did not positively affect the FS time.

Three-load swimming test

The results are presented in Fig. 3. In the CG, the TI was 0.57 ± 0.04 . In the uridine-treated group, the recovery was more effective, as evidenced by a 1.5-fold increase in TI (0.85 ± 0.04 ; $p < 0.001$ vs. CG). The activity of uridine was comparable to that of mexidol, which increased TI by 1.5-fold (0.82 ± 0.05 ; $p < 0.001$ vs. CG). The use of uridine along with $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel blockade did not significantly weakened its positive effect (0.78 ± 0.04 ; $p > 0.05$ vs. uridine), and 5-HD channel blockade did not affect the animals' ability to recover (0.60 ± 0.07 ; $p > 0.05$ vs. CG).

If the investigated drug exerts a positive effect on the first phase of recovery, it should cause both a significant increase in the group average TI and a change in the occurrence patterns of animals with low, medium, and high ability for effective recovery. The results demonstrate pronounced uridine-induced changes in the distribution of animals with different recovery abilities (Table 1).

Uridine increased the proportion of animals with a high recovery ability by 2.6-fold and had superior efficiency to the comparison drug mexidol. The $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel blocker did not significantly change the distribution of animals into groups. However, a preliminary blockade of $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channels by 27% reduced the positive effect of uridine.

DISCUSSION

In the FS test, the load determines the mode of physical performance, i.e., 5% of the animal's weight correspond to a moderate load of medium duration and is recommended to be used to assess the aerobic component of work, and

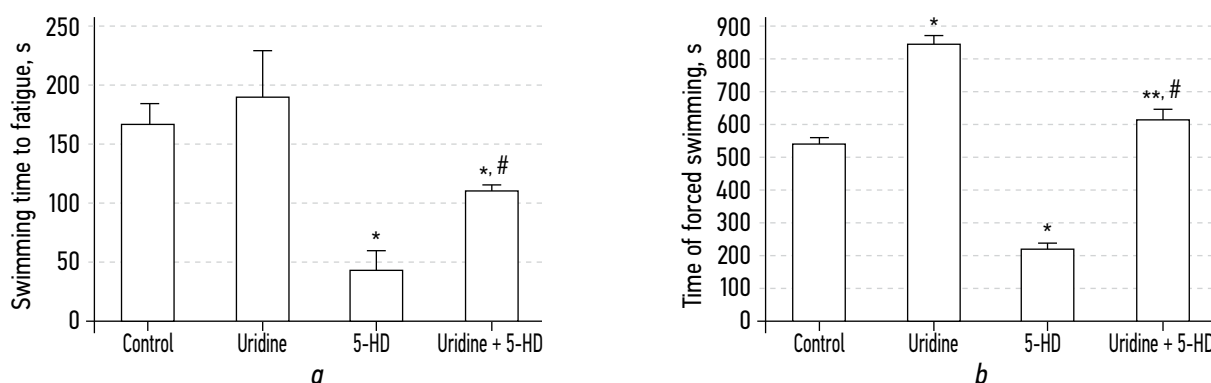


Fig. 1. Influence of uridine on the performance of rats in the forced swimming test with a 5% load; *a*, time until fatigue appear; *b*, time of ultimate swimming. * $p < 0.05$ to the control group; ** $p < 0.01$ between 5-HD and uridine + 5-HD groups; # $p < 0.05$ between uridine and uridine + 5-HD groups

Рис. 1. Влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением 5 %; *a* — время до появления признаков утомления; *b* — время предельного плавания. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ** $p < 0,01$ между группами 5-ГД и уридин + 5-ГД; # $p < 0,05$ между группами уридин и уридин + 5-ГД

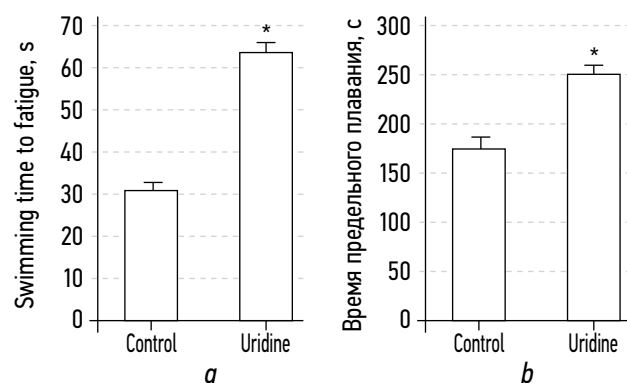


Fig. 2. Influence of uridine on the performance of rats in the forced swimming test with a 7% load; *a*, time until fatigue appear; *b*, time of ultimate swimming. * $p < 0.05$ to the control group

Рис. 2. Влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением 7 %; *a* — время до появления признаков утомления; *b* — время предельного плавания. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

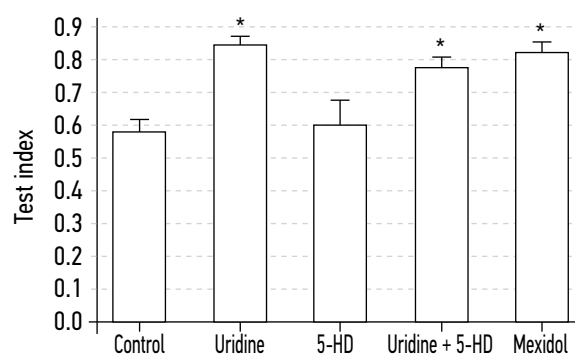


Fig. 3. Effect of uridine on the first phase of rehabilitation of mice in the three-load swimming test. * $p < 0.05$ to the control group

Рис. 3. Влияние уридина на первую фазу восстановления сил у мышей в трехнагрузочном плавательном тесте. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Table 1. Effect of uridine on mouse groups (%) with low, medium, and high ability in the physical performance rehabilitation

Таблица 1. Влияние уридина на распределение мышей (%) по группам с низкой, средней и высокой способностью к восстановлению работоспособности

Group	<i>n</i>	Ability to physical performance rehabilitation		
		Low	Medium	High
Control	18	22	45	33
Uridine	7	0* $p < 0.0001$	14* $p < 0.0001$	86* $p < 0.0001$
5-HD	8	25	37.5	37.5
Uridine + 5-HD	8	12# $p = 0.0004$	25*# * $p = 0.003$ # $p = 0.0496$	63*# * $p < 0.0001$ # $p = 0.0002$
Mexidol	7	29# $p < 0.0001$	14* $p < 0.0001$	57*# * $p = 0.0006$ # $p < 0.0001$

Note: * significant difference when compared with the control group; # significant difference when compared with uridine.

7% and 10% refer to a medium and high levels of loading intensity, respectively [10].

The results of the FS test with weighting indicate that uridine increases rat performance at a moderate and, to a greater extent, at a medium level of loads. Thus, the effect of the drug is manifested by the dominance of the aerobic component of work during aerobic–anaerobic loading. At a high load level (10% of the animal weight), in which a rapid transition from aerobic to anaerobic pathways of energy formation occurs and the animal spends most of the time in anaerobic conditions (underwater), the endurance of rats exposed to uridine did not increase. However, evidence suggested that uridine can increase the endurance of rats with initially low exercise tolerance at a 20% load [11]. In this case, its effect is attributed to the activation of mitoK_{ATP}

channels and the acceleration of the K⁺ transport in mitochondria. However, despite under the same experimental conditions, uridine decreased the swimming time of highly resistant animals. In our experiment, the average group endurance was determined, whereas the initial tolerance of the animals was not considered. This may be the reason why no drug activity was observed at maximal loading. When assessing the antihypoxic activity of uridine in pathological hypoxia models and animals of different sexes, the protective effect of uridine on the initial resistance to hypoxia was noted; however, the drug did not aggravate the condition of the animals [5]. The decreased effect of uridine on exercise duration accompanied by mitoK_{ATP} channel blockade suggests that the effect of the substance is partially mediated by their activation. The preservation of drug activity during mitoK_{ATP}

channel blockade is most likely due to the ability to intensify glycogen synthesis, which is a source of substrate supply for aerobic and anaerobic pathways of energy production. Glycogen is actively broken down during muscle contractions, resulting in the generation of ATP needed to perform physical work. In humans, glycogenolysis provides 40%–50% of ATP production during physical performance, particularly in sports [12, 13]. During exercise, the key factor of performance is a sufficient supply of glycogen in muscles, and its resynthesis directly affects overall recovery and performance [14, 15]. In addition, the recovery after physical activity is primarily associated with the restoration of the energy potential of the organism and replenishment of glycogen stores [1]. Previously, uridine administration led to increased glycogen in cardiomyocytes during acute myocardial ischemia in rats [16]. Furthermore, UDP and uridine triphosphate (UTP) in the myocardium increased over twofold 60 min after uridine administration in both intact animals and animals with myocardial infarction [7]. These findings support the possibility of including exogenous uridine in metabolic transformations to form uridine nucleotides. In turn, UTP formed from uridine participates in the synthesis of UDP glucose, which is an activated form of glucose and is directly involved in polymerization reaction, resulting in the build-up of glycogen molecules [17]. The absence of the effect of the mitoK_{ATP} channel blocker and uridine on the TI along with channel blockade suggests that the positive effect of uridine on recovery is more related to intensified glycogenesis.

CONCLUSIONS

1. In the FS test, uridine increased the endurance of rats when presented with moderate-intensity loads.
2. In the three-load test, uridine enhanced the recovery ability of mice and increased the proportion of animals with high recovery ability.
3. The effect of uridine on animal performance is partially realized through the activation of mitoK_{ATP} channels, and the positive effect of the drug on recovery is probably associated with enhanced glycogenesis.

REFERENCES

1. Gridin LA, Ikhalainen AA, Bogomolov AV, et al. *Metody issledovaniya i farmakologicheskoi korrektsii fizicheskoi rabotosposobnosti cheloveka*. Ushakov IB, editor. Moscow: Meditsina, 2007. 104 p. (In Russ.)
2. Shustov EB, Kapanadze GD, Stankova NV, et al. Hypoxia of physical activity at the athletes and laboratory animals. *Biomedicine*. 2014;(4):4–16. (In Russ.)
3. Li J, Li Y, Atacan MM, et al. The molecular adaptive responses of skeletal muscle to high-intensity exercise/training and hypoxia. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):656. DOI: 10.3390/antiox9080656
4. Pitkevich EhS, Lositskii EA, Krest'yaninova Tyu, Derkach IN. *Farmakologicheskaya korrektsiya rabotosposobnosti v sporte. Metodicheskie rekomendatsii*. Vitebsk: VGU imeni P.M. Masherova, 2013. 52 p. (In Russ.)
5. Krylova IB, Safonova AF, Evdokimova NR. Correction of hypoxic state by metabolic precursors of endogenous activator of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(3):25–32. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16325-31

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: E.N. Selina — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; I.B. Krylova — general concept of paper.

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

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: Е.Н. Селина — написание статьи, анализ данных; И.Б. Крылова — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушений и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

6. Bulion VV, Krylova IB, Selina EN. Cardioprotection of ischemic myocardium. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):13–17. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16213-17
7. Krylova IB, Selina EN, Bulion VV, et al. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/ reperfusion by activating the mitochondrial ATPdependent potassium channel. *Sci Rep*. 2021;11(1):16999. DOI: 10.1038/s41598-021-96562-7
8. Bul'on VV, Krylova IB, Rodionova OM, et al. Comparative study of cardioprotective effects of uridine-5'-monophosphate and uridine-5'-triphosphate during the early periods of acute myocardial ischemia. *Bull Exp Biol Med*. 2007;144(3):322–325. DOI: 10.1007/s10517-007-0323-4
9. Aussadat J. Effect of uridine supply on glycogen resynthesis after ischaemia in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res*. 1983;17(3):145–151. DOI: 10.1093/cvr/17.3.145
10. Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'. Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: Nauchnyi tsentr biomeditsinskih tekhnologii FMBA Rossii, 2017. 134 p. (In Russ.)
11. Mankovskaya IN, Nosar VI, Gonchar OA, et al. The effect of uridine on the endurance of animals with different resistance to physical stress: the role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biophysics*. 2014;59(5):941–945. (In Russ.)
12. Cheetham ME, Boobis LH, Brooks S, Williams C. Human muscle metabolism during sprint running. *J Appl Physiol*. 1985;61(1):54–60. DOI: 10.1152/jappl.1986.61.1.54
13. Girard O, Mendez-Villanueva A, Bishop D. Repeated-sprint ability-part I: factors contributing to fatigue. *Sports Med*. 2011;41(8):673–694. DOI: 10.2165/11590550-000000000-00000
14. Burke LM, van Loon LJC, Hawley JA. Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans. *J Appl Physiol*. 2017;122(5):1055–1067. DOI: 10.1152/japplphysiol.00860.2016
15. American College of Sports Medicine. *ACSM's advanced exercise physiology*. 2nd ed. Farrell PA, Joyner M, Caiozzo V, editors. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012. 719 p.
16. Bul'on VV, Krylova IB, Selina EN, et al. Antiarrhythmic effect of uridine and uridine-5'-monophosphate in acute myocardial ischemia. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(6):728–731. DOI: 10.1007/s10517-014-2653-3
17. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2022;122(8):1751–1772. DOI: 10.1007/s00421-022-04935-1
4. Питкевич Э.С., Лосицкий Е.А., Крестьянинова Т.Ю., Деркач И.Н. Фармакологическая коррекция работоспособности в спорте. Методические рекомендации. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. 52 с.
5. Крылова И.Б., Сафонова А.Ф., Евдокимова Н.Р. Коррекция гипоксических состояний метаболическими предшественниками эндогенного активатора митохондриальных АТФ-зависимых К⁺каналов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 3. С. 25–32. DOI: 10.17816/RCF16325-31
6. Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии // 2018. Т. 16, № 2. С. 13–17. DOI: 10.17816/RCF16213-17
7. Krylova I.B., Selina E.N., Bulion V.V., et al. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/ reperfusion by activating the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 16999. DOI: 10.1038/s41598-021-96562-7
8. Bul'on V.V., Krylova I.B., Rodionova O.M., et al. Comparative study of cardioprotective effects of uridine-5'-monophosphate and uridine-5'-triphosphate during the early periods of acute myocardial ischemia // *Bull Exp Biol Med*. 2007. Vol. 144, No. 3. P. 322–325. DOI: 10.1007/s10517-007-0323-4
9. Aussadat J. Effect of uridine supply on glycogen resynthesis after ischaemia in the isolated perfused rat heart // *Cardiovasc Res*. 1983. Vol. 17, No. 3. P. 145–151. DOI: 10.1093/cvr/17.3.145
10. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Методические рекомендации. Москва: Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, 2017. 134 с.
11. Маньковская И.М., Носарь В.И., Горбачева В.С., и др. Влияние уридина на выносливость животных с разной устойчивостью к физической нагрузке: роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала // *Биофизика*. 2014. Т. 59, № 5. С. 941–945.
12. Cheetham M.E., Boobis L.H., Brooks S., Williams C. Human muscle metabolism during sprint running // *J Appl Physiol*. 1985. Vol. 61, No. 1. P. 54–60. DOI: 10.1152/jappl.1986.61.1.54
13. Girard O., Mendez-Villanueva A., Bishop D. Repeated-sprint ability-part I: factors contributing to fatigue // *Sports Med*. 2011. Vol. 41, No. 8. P. 673–694. DOI: 10.2165/11590550-000000000-00000
14. Burke L.M., van Loon L.J.C., Hawley J.A. Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans // *J Appl Physiol*. 2017. Vol. 122, No. 5. P. 1055–1067. DOI: 10.1152/japplphysiol.00860.2016
15. American College of Sports Medicine. *ACSM's advanced exercise physiology*. 2nd ed. / P.A. Farrell, M. Joyner, V. Caiozzo, editors. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012. 719 p.
16. Bul'on V.V., Krylova I.B., Selina E.N., et al. Antiarrhythmic effect of uridine and uridine-5'-monophosphate in acute myocardial ischemia // *Bull Exp Biol Med*. 2014. Vol. 157, No. 6. P. 728–731. DOI: 10.1007/s10517-014-2653-3
17. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle // *Eur J Appl Physiol*. 2022. Vol. 122, No. 8. P. 1751–1772. DOI: 10.1007/s00421-022-04935-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гридин Л.А., Ихлайнен А.А., Богомолов А.В., и др. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / под ред. И.Б. Ушакова. Москва: Медицина, 2007. 104 с.
2. Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., и др. Гипоксия физической нагрузки у спортсменов и лабораторных животных // *Биомедицина*. 2014. № 4. С. 4–16.
3. Li J., Li Y., Atacan M.M., et al. The molecular adaptive responses of skeletal muscle to high-intensity exercise/training and hypoxia // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, No. 8. ID656. DOI: 10.3390/antiox9080656

AUTHORS' INFO

***Irina B. Krylova**, Cand. Sci. (Biol.),
senior researcher, Institute of Experimental Medicine,
address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-3152>;
eLibrary SPIN: 7478-0420; e-mail: irinakrylova@mail.ru

Elena N. Selina, researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-209X>;
eLibrary SPIN: 5558-2731; e-mail: selina.elena@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

ОБ АВТОРАХ

***Ирина Борисовна Крылова**, канд. биол. наук,
старший научный сотрудник,
Институт экспериментальной медицины,
адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-3152>;
eLibrary SPIN 7478-0420; e-mail: irinakrylova@mail.ru

Елена Николаевна Селина, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-209X>;
eLibrary SPIN: 5558-2731; e-mail: selina.elena@mail.ru

УДК 616-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

Научный обзор

Влияние профицита синтетической фолиевой кислоты на неврологическую симптоматику потомства

Д.А. Качанов, А.А. Тихонова, В.С. Орлова, К.Р. Джанбекова, М.С. Федотова, А.В. Карабанова

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

Актуальность. Давно известно о влиянии фолиевой кислоты на жизнедеятельность макро- и микроорганизмов. Она необходима для процессов метилирования, синтеза нуклеотидов, образования метионина и снижения токсического эффекта гомоцистеина. Добавление синтетической фолиевой кислоты в рацион беременных, а также на этапе предгравидарной подготовки значительно снижает риски формирования дефектов нервной трубки плода, пороков сердца, кроме того, фолиевая кислота может способствовать улучшению фертильного потенциала. Однако существуют данные и о неблагоприятных эффектах профицита фолиевой кислоты на здоровье пожилых людей (сокращение B_{12} -дефицитных состояний) и детей, матери которых принимали высокие дозы по назначению врачей-специалистов. Среди них риски развития инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, экземы, а также нарушения психомоторного развития и инсулинорезистентность. В 1980 г. было доказано прямое возбуждающее действие фолиевой кислоты на синаптическую передачу в центральной нервной системе. Это связано с молекулярной структурой, она содержит L-глутамат.

Цель работы — попытка доказать существующие корреляционные данные о вероятных невропатологиях, в том числе сниженном пороге судорог, высоком риске эпилепсии в модели потомства крыс линии Вистар, получавших повышенную дозу фолатов на всем протяжении гестации и в том числе на этапе предгравидарной подготовки.

Материалы и методы. В ходе опытов на 45 крысах линии Вистар была определена способность к первому судорожному акту путем введения 20 % раствора кофеина в расчете 100 мг/кг массы внутривентриально.

Результаты. В контрольной группе среднее время клонуса составило 1779,6 с, в 1-й опытной группе с 1 мг/кг фолатов в диете — 797,3 с, а во 2-й опытной группе с 5 мг/кг фолатов в диете — 439,7 с ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные результаты разницы судорожного порога могут быть обусловлены изменением синаптической плотности в результате избытка синтетической фолиевой кислоты в процессе формирования нервной трубки и впоследствии при дифференцировке нервной ткани в центральной нервной системе (в частности, в III триместре беременности при массивном появлении глутаматергических рецепторов), который может повлиять на процессы нейрогенеза и формирование нейронных сетей.

Ключевые слова: фолиевая кислота; профицит; судорожный порог; синаптическая плотность; миоклонус; гестация.

Как цитировать:

Качанов Д.А., Тихонова А.А., Орлова В.С., Джанбекова К.Р., Федотова М.С., Карабанова А.В. Влияние профицита синтетической фолиевой кислоты на неврологическую симптоматику потомства // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

Review

Effect of synthetic folic acid surplus on neurological symptoms in offspring

Dmitrii A. Kachanov, Aleksandra A. Tikhonova, Veronika S. Orlova, Karina R. Dzhanbekova, Milena S. Fedotova, Anna V. Karabanova

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

BACKGROUND: Folic acid is crucial for vital activities in both macro- and microorganisms. It is necessary for methylation, nucleotide synthesis, methionine formation, and reduction of the toxic effects of homocysteine. The addition of synthetic folic acid to the diet of pregnant women and those at pre-pregnancy preparation significantly reduced the risks of fetal neural tube defects, heart defects, and defects in other organs and systems. Folic acid can also help improve fertility potential. However, adverse effects of folic acid proficite on the health of older adults (asymptomatic B12-deficient status) and offspring of mothers taking high doses prescribed by medical specialists were reported, such as risks of infectious, inflammatory, and allergic diseases of the upper respiratory tract in children, eczema, psychomotor developmental disorders, and insulin resistance. In 1980, the direct excitatory effect of folic acid on synaptic transmission in the central nervous system was confirmed. This is due to the molecular structure because it contains L-glutamate.

AIM: To prove the correlation among probable neuropathologies, including a reduced threshold of seizures, a high risk of epilepsy in a model of offspring of Wistar rats with high-dose folate throughout gestation, and pre-pregnancy preparation.

MATERIALS AND METHODS: Experiments on Wistar rats ($n = 45$) were conducted to determine the occurrence of the first convulsive event by introducing 20% caffeine solution at the rate of 100 mg/kg of weight intraperitoneally.

RESULTS: In the control group, the average clonus time was 1779.6 s; in the experimental group with a 1 mg/kg folic acid per diet dosage, it was 797.3 s; and in the second group with a 5 mg/kg folic acid per diet, it was 439.7 s ($p < 0.01$).

CONCLUSION: The difference in the convulsive threshold may be due to changes in synaptic density following excess levels of synthetic folic acid during neural tube formation and subsequently during the differentiation of nervous tissue in the central nervous system (particularly, in the third trimester with a massive appearance of glutamatergic receptors), which can affect neurogenesis and neural network formation.

Keywords: folic acid; excess; convulsive threshold; synaptic density; myoclonus; gestation.

To cite this article:

Kachanov DA, Tikhonova AA, Orlova VS, Dzhanbekova KR, Fedotova MS, Karabanova AV. Effect of synthetic folic acid surplus on neurological symptoms in offspring. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

Received: 20.01.2023

Accepted: 17.05.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фолиевая кислота является эссенциальным биологически активным веществом в живом организме, она обеспечивает процесс репликации ДНК и синтез нуклеотидов. Поскольку она жизненно необходима, в процессах обмена веществ ее используют не только многоклеточные организмы, но и микроорганизмы. Одним из главных путей ее метаболизма является метиониновый и гомоцистеиновый обмен: образуется метилирующий агент — S-аденозинметионин (SAM), который участвует в процессе метилирования белков, медиаторов, нуклеотидов, фосфолипидов и гормонов [1]. На рисунке 1 изображен полиморфизм превращений фолиевой кислоты в макроорганизмах [2]. N5,N10-метилтетрагидрофолат (МТГФ) и N10-формилтетрагидрофолат напрямую участвуют в биосинтезе нуклеотидов *de novo*, в частности, недостаток данных форм фолиевой кислоты может привести к тяжелым дефектам нервной трубки в результате встраивания в ДНК урацила вместо тимина.

Давно известно о положительных эффектах фолиевой кислоты на внутриутробное развитие плода: снижение рисков формирования дефектов нервной трубки (НТ), а также пороков сердца [2]. Эмбриональные клетки, синцитиотрофобласт или симпластотрофобласт, крайне чувствительны к дефициту фолиевой кислоты, поскольку это быстропролиферирующий пул клеток, дефицит фолата приводит к стрессу клеток, поскольку нарушаются процессы метилирования, в том числе ДНК, что может привести к развитию различного рода аномалий дифференцировки и пролиферации как эмбриональных осевых зачатков, так и уже более дифференцированных тканей. Дети, матери которых получали фолаты в процессе предгравидарной подготовки и во время беременности (I триместр), показывают более высокий уровень когнитивных функций в дошкольном и раннем школьном периоде [3].

Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах матерей также коррелирует с весом и ростом новорожденных. В группе матерей с низким содержанием фолатов в плазме и эритроцитах частота задержек внутриутробного развития плода выше, чем в группе с нормальным уровнем фолатов [4].

Недостаток потребления фолатов во время беременности в I, II и III триместрах также коррелирует с увеличением риска расстройств аутистического спектра у детей, поскольку у них в крови выявлено пониженное содержание метилирующих агентов и метаболитов фолиевой кислоты [5, 6].

Гипергомоцистеинемия сопряжена с метаболизмом фолиевой кислоты, а высокий уровень гомоцистеина в крови является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Гомоцистеин повышается как при мутационных изменениях в генах *MTHFR*, *DHFR* (самая частая 677C->T), так и при недостатке потребления фолиевой кислоты, например, в странах, где отсутствуют обязательные фортификационные программы. Риск артериальной гипертензии (АГ) при беременности оказался никак не связанным с обязательной фолатной поддержкой матерей, но риск развития преэклампсии (ПЭ) был выше в группе беременных без фолатной поддержки [8]. Полиморфизм гена *MTHFR*, ассоциированный с высоким уровнем гомоцистеина, также оказался причиной нарушения менструальной функции. Это было показано в проспективном долгосрочном исследовании BioCycle Study (2005–2007 гг.), в котором приняли участие 259 женщин с нормальным менструальным циклом. Повышение концентрации гомоцистеина в контрольной группе (КГ) увеличивало риск ановуляторного цикла (спорадической ановуляции) на 33 %. Данные показатели были связаны с отсутствием адекватной фолатной поддержки.

Таким образом, фолаты являются не только необходимым микронутриентом, но и лекарственным средством профилактики достаточно большого спектра заболеваний.

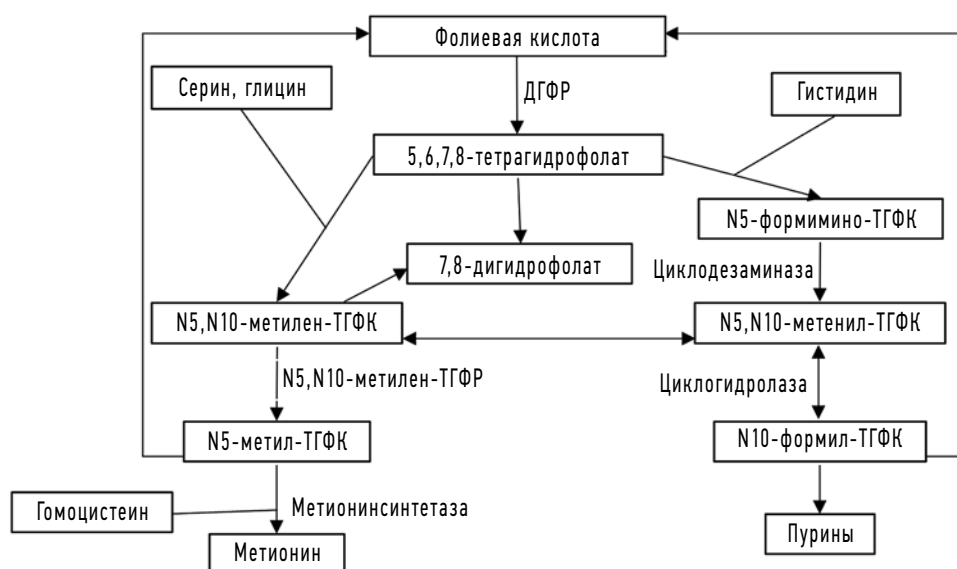


Рис. 1. Полиморфизм превращений фолиевой кислоты в макроорганизмах

Fig. 1. Polymorphism of folic acid transformations in macro-organisms

Существуют два механизма всасывания фолатов — насыщаемый и ненасыщаемый. Первый распространен в верхней части тонкой кишки и чувствителен для восстановленных форм фолата и в особенности для МТГФ. При превышении критического уровня для данного механизма (200 мкг фолатов), по всей видимости, падает активность переносчика в связи со снижением экспрессии генов фолатных рецепторов [9, 10].

Второй механизм — ненасыщаемый — реализуется в подвздошной кишке, он неспецифичен и способен переносить фолаты как восстановленные, так и невосстановленные в неограниченном количестве. Данный механизм может являться главной причиной существенного повышения уровня фолиевой кислоты в организме и развития связанных с ним фолатзависимых патологических состояний [11]. Поэтому с конца 1990-х гг. в научной и врачебной практической среде возникли дискуссии о целесообразности назначения высоких доз синтетической фолиевой кислоты, а также корректировки дозы в соответствии с профилактическими мерами и определенной нозологией.

Некоторым когортам пациентов назначается повышенная дозировка фолатов вплоть до 5 мг в сутки, хотя в ЕС и США, а также в России (Роспотребнадзор) уже сформировали представление о верхнем допустимом уровне потребления — 800–1000 мкг. В частности, беременным с повышенным индексом массы тела можно назначать 1–2 таблетки по 1 мг фолиевой кислоты в сутки в связи с гипердиагностикой профилактики B_{12} -дефицита, АГ и ПЭ. Высокий риск возникновения дефектов нервной трубки и других фолатзависимых аномалий развития является рекомендацией к приему до 4000 мкг фолатов в сутки по меньшей мере за 3 мес. до зачатия и до 12-й нед. беременности. При этом 800 мкг должны поступать из поливитаминных комплексов, а остальная часть — в форме синтетической фолиевой кислоты [12]. Дополнительный прием фолиевой кислоты также рекомендуется при рациональном и достаточном в микронутриентном содержании питании [13].

Однако известно, что избыток фолиевой кислоты в постнатальном периоде может увеличивать риск манифестации и рецидива злокачественных новообразований.

В когортном исследовании с выборкой из 619 пациентов было доказано, что повышенное потребление фолиевой кислоты повышает риск рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря и мультифокальных опухолей при постановке диагноза. На этом основании исследователи предположили, что избыток потребления синтетической фолиевой кислоты небезопасен для таких пациентов [14].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) 643 мужчин, которым случайным образом были назначены плацебо или добавки с фолиевой кислотой, предполагаемая вероятность того, что у них диагностирован рак простаты за 10-летний период, составила 9,7 % в группе фолиевой кислоты и 3,3 % в группе плацебо. Данные результаты акцентируют внимание на возможной потенциальной комплексной роли фолиевой кислоты при раке простаты [15].

Метаанализ 2012 г. 10 РКИ показал пограничное значительное увеличение частоты общего рака в группе фолиевой кислоты по сравнению с КГ [16].

Однако другие исследования показали, что добавление фолиевой кислоты не оказывает значительного влияния на общую заболеваемость раком, колоректальный рак, рак простаты, рак легких, рак груди или гематологические злокачественные новообразования, но снижает риск меланомы [17, 18]. К сожалению, критерии достоверности статистической оценки оказались не значимы в данных метаанализах ($p = 0,10$; $p = 0,23$).

У пожилых людей с низким уровнем витамина B_{12} высокий уровень фолиевой кислоты в сыворотке был связан с анемией и когнитивными нарушениями. Однако когда уровень витамина B_{12} был нормальным, высокий уровень фолиевой кислоты в сыворотке был связан с защитой от когнитивных нарушений [19, 20].

Высокое потребление синтетических фолатов женщинами во время беременности представляет собой один из факторов риска развития у детей инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, экземы, а также нарушения психомоторного развития и инсулинорезистентности. Помимо этого существуют данные о повышенном риске многоплодной беременности при употреблении высоких доз фолиевой кислоты [21].

Индийское исследование подтверждает факт более высокой инсулинорезистентности у детей, рожденных от матерей с высоким гестационным уровнем фолиевой кислоты. Оно также показало, что эта ассоциация сохраняется до подросткового возраста. Также оно предполагает, что нарушение материнского одноуглеродного пути связано с нарушением роста плода и кардиометаболическими рисками в более позднем возрасте [22].

Фолиевая кислота и родственные ей соединения основаны на дигидроптероевой кислоте, конъюгированной с L-глутаматом, причем последний является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге, и ранее получены данные о возбуждающем характере самой фолиевой кислоты для центральной нервной системы (ЦНС) *in vitro*.

Синтетическая фолиевая кислота в неметаболизированном неактивном виде также может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. В результате активации ненасыщаемого пути она накапливается в крови. Избыток синтетической фолиевой кислоты в процессе формирования НТ и впоследствии при дифференцировке нервной ткани в ЦНС (в частности, в III триместре при массивном появлении глутаматергических рецепторов) может повлиять на процессы нейрогенеза и формирование нейронных сетей [24].

Однако имеются данные, что прием физиологический фолиевой кислоты после закрытия НТ (после I триместра) оказывает положительный проспективный эффект на когнитивные функции потомства. В 7 лет дети матерей, получавших фолиевую кислоту, имели значительно более высокие баллы, чем группа плацебо, при оценке

словесного мышления на основе тестовых систем BSITD-III и WPPSI-III [23].

Цель работы — попытка подтвердить существующие данные о вероятных невропатологиях, в том числе сниженном пороге судорог, высоком риске эпилепсии на модели потомства крыс линии Вистар с повышенной дозировкой фолатов на всем протяжении гестации, в том числе на этапе предгравидарной подготовки. В каждой группе было по 15 крысят, всего 45 особей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный дизайн был спроецирован на лабораторных животных. В частности, мы использовали крыс линии Вистар Киото. Данная порода является нормотензивной, с отсутствием генетического полиморфизма генов *MTHFR*, *DHFR* и других, ассоциированных с обменом фолиевой кислоты в организме, что позволило нам исключить риски осложненной гестации и развития усиленной неврологической симптоматики или развития других побочных состояний у потомства. Эксперименты на крысах проводились в соответствии с «Принципами ухода за лабораторными животными» (1996). Самок и самцов крыс линии Вистар содержали индивидуально в полипропиленовых клетках. Самок разделили на 3 группы: КГ, опытную группу 1 (ОГ-1) и опытную группу 2 (ОГ-2). Контрольная группа получала стандартную диету. На этапе предгравидарной подготовки и гестации использовались премиальные сорта кормов с полноценным микронутриентным составом, в частности с физиологической дозировкой витамина В₁₂, с целью исключения В₁₂-дефицитных состояний, которые могли бы повлиять на результат вследствие общности биохимических механизмов в макроорганизме фолиевой кислоты и В₁₂. Дозировка фолиевой кислоты составила 0,4 мг/кг на диету, ОГ-1 получала питание с дозировкой 1 мг/кг на диету, ОГ-2 — 5 мг/кг на диету. Фолиевая кислота поступала перорально в 1 мл 10 % раствора сахарозы. Самки крыс получали фолиевую кислоту на этапе предгравидарной подготовки (за 1 нед. до спаривания), чтобы сформировать пул в эритроцитах. Впоследствии самок спаривали с самцами из КГ (1 самка на 1 самца), и день обнаружения вагинальной пробки был определен как эмбриональный день. Беременных самок отсаживали в индивидуальные полипропиленовые клетки. На протяжении всей гестации животные находились на заданной диете. Лишь после родов самок депривировали в фолатной поддержке, а потомству фолаты не выпаивались. Потомство ($n = 45$) выдерживалось на стандартной диете в течение 1 мес., до наступления зрелости. Затем, после предварительного взвешивания, на потомстве путем введения 20 % раствора кофеин-бензоата натрия в расчете 100 мг/кг массы внутрибрюшинно определяли способность к первому судорожному акту. Эта способность была выражена во времени начала приступа, т. е. от момента введения препарата до появления признаков

миоклонуса конечностей, потери устойчивости (признаков атаксии). Впоследствии крысят гуманно умерщвили путем передозировки миорелаксантом — атракурием, поскольку дозировка кофеин-бензоата натрия была высокотоксичной (сублетальная доза 50 мг/кг) (у крысят наблюдалась выраженная седация перед судорожным приступом). Результаты, сильно отклоняющиеся от среднего значения складывающейся специфической картины для группы, отбраковывались. В каждой группе $n = 15$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе предгравидарной подготовки и гестации нами было выявлено некоторые особенности поведения животных. Так, крысы ОГ, получавшие 1 и 5 мг/кг в диете, проявляли повышенную поведенческую активность, совершали больше локомоторных действий, активнее контактировали друг с другом, охотнее выпаивались в отличие от КГ, при этом судорожной активности в ОГ-1 и ОГ-2 не было отмечено. Данные поведенческие особенности заинтересовали нас, поэтому включены в результаты. Однако они не являются целью данного исследования.

После определения способности к первому судорожному акту путем введения 20 % раствора кофеин-бензоата натрия была составлена таблица и вычислено среднее значение для каждой группы (табл. 1).

Между ОГ-1, ОГ-2 и КГ есть статически значимые различия ($p < 0,01$), между ОГ-1 и ОГ-2 различия оказались также статистически значимыми ($p < 0,01$).

Таблица 1. Время начала судорожного приступа после введения 20 % раствора кофеин-бензоата натрия в дозе 100 мг/кг

Table 1. Time of seizure onset after administration of 20% sodium caffeine benzoate at a dose of 100 mg/kg

Контрольная группа, с ($n = 15$)	Опытная группа 1, с ($n = 15$)	Опытная группа 2, с ($n = 15$)
1680	730	480
1685	858	450
1920	911	602
1260	510	598
1800	830	1020
1823	791	420
1903	1200	30
1718	401	840
2115	285	330
2317	396	300
1620	333	285
1565	720	275
1638	1205	210
1735	1360	305
1915	1435	450
$M = 1779,6$	$M = 797,26$	$M = 439,67$

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные могут свидетельствовать об изменении синаптической плотности в результате избытка синтетической фолиевой кислоты в процессе формирования НТ и впоследствии при дифференцировки нервной ткани в ЦНС. Это может быть обусловлено тем, что фолиевая кислота, являясь по строению конъюгатом дигидроптероевой кислоты и L-глутамата, способна увеличивать активность нейронов в результате усиления глутаматэргической передачи, действуя через AMPA-R и NMDA-R. При развитии НТ и дифференцировки нервной ткани плода именно усиление такой передачи может спровоцировать качественное и количественное ускорение развития нейронных связей, что в физиологических концентрациях дает положительный эффект, устраняя тяжелые нейродегенеративные пороки развития, а также возможные расстройства аутистического спектра. Однако при избытке синтетической фолиевой кислоты может наблюдаться избыточная нейронная и синаптическая активность [25].

Фолиевая кислота также участвует в процессах метилирования — образования S-аденозилметионина, который участвует также в метилировании цитозина в структуре ДНК. В избытке метилирующих агентов контроль за эпигенетическими явлениями может нарушиться, что приведет к избыточному метилированию ДНК и возможной неврологической симптоматике. Кроме того, фолиевая кислота участвует непосредственно в биосинтезе нуклеотидов *de novo*, они могут синтезироваться в избытке (при достаточном пластическом и энергетическом обеспечении), что также может являться причиной снижения судорожного порога.

ВЫВОДЫ

Таким образом, данное исследование показывает корреляционные взаимоотношения между профицитом фолиевой кислоты в рационе матери и снижением

судорожного порога у потомства впоследствии. Необходимо дальнейшее изучение проблемы профицита приема синтетической фолиевой кислоты в рационе различных групп пациенток, обсуждение влияния профицита фолатов на плод, а также корректировки дозы в соответствии со всеми перинатальными рисками и определенными фолат-дефицитными нозологиями матери при беременности.

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. Тихонова, В.С. Орлова, К.Р. Джанбекова, М.С. Федотова, А.В. Карабанова — написание статьи, анализ данных; Д.А. Качанов — 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. Tikhonova, V.S. Orlova, K.R. Dzhanbekova, M.S. Fedotova, A.V. Karabanova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; D.A. Kachanov — 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. В vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects / edit. by V.R. Preedy. London: RSC, 2013. 888 p.
2. Paul C. Folic acid in pregnancy // *Int J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 123, No. 3. P. 392. DOI: 10.1111/1471-0528.13602
3. Safi J., Joyeux L., Chalouhi G.E. Periconceptional folate deficiency and Implications in neural tube defects // *J Pregnancy*. 2012. Vol. 2012. ID295083. DOI: 10.1155/2012/295083
4. Yang T., Gu Y., Wei X., et al. Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes // *J Clin Biochem Nutr*. 2017. Vol. 60, No. 2. P. 136–142. DOI: 10.3164/jcbn.16-45
5. Жилиева Т.В., Альбицкая Ж.В., Касимова Л.Н. Взаимосвязь приема фолатов в I и III триместрах беременности с наличием расстройств аутистического спектра у потомства // *Медицинский альманах*. 2016. № 5. С. 200–203.
6. Жилиева Т.В., Тихобразова О.П., Изюмов А.Д., и др. Влияние дефицита фолатов и гипергомоцистеинемии на поведение лабораторных мышей в различные периоды онтогенеза // *Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции: «Проблемы медицины в современных условиях»*. Казань, 2014. С. 265–267.
7. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *J Appl Genet*. 2008. Vol. 49, No. 3. P. 267–282. DOI: 10.1007/BF03195624
8. Liu C., Liu C., Wang Q., Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet*. 2018. Vol. 298, No. 4. P. 697–704. DOI: 10.1007/s00404-018-4823-4
9. Ashokkumar B., Mohammed Z.M., Vaziri N.D., Said H.M. Effect of folate oversupplementation on folate uptake by human intestinal

and renal epithelial cells // *Am J Clin Nutr.* 2007. Vol. 86, No. 1. P. 159–166. DOI: 10.1093/ajcn/86.1.159

10. Ohrvik V.E., Withoft C.M. Human folate bioavailability // *Nutrients.* 2011. Vol. 3, No. 4. P. 475–490. DOI: 10.3390/nu3040475

11. Шалджян А.Л., Варданян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов // *Ожирение и метаболизм.* 2016. Т. 13, № 3. С. 9–14. DOI: 10.14341/omet201639–14

12. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А. Коррекция фолатного статуса — проблемы и перспективы в Российской Федерации // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019. Т. 7, № 3. С. 120–129. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13018

13. Folic Acid Supplementation. Obstetrics and Midwifery Review. Clinical Guidelines King Edward Memorial Hospital — Perth Western Australia. May. 2017. 2 p. (Electronic resource)

14. Tu H., Dinney C.P., Ye Y., et al. Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study // *Am J Clin Nutr.* 2018. Vol. 107, No. 2. P. 208–216. DOI: 10.1093/ajcn/nqx019

15. Figueiredo J.C., Grau M.V., Haile R.W., et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial // *J Natl Cancer Inst.* 2009. Vol. 101, No. 6. P. 432–435. DOI: 10.1093/jnci/djp019

16. Wien T.N., Pike E., Wisløff T., et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2012. Vol. 2, No. 1. ID e000653. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000653

17. Qin X., Cui Y., Shen L., et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Cancer.* 2013. Vol. 133, No. 5. P. 1033–1041. DOI: 10.1002/ijc.28038

18. Vollset S.E., Clarke R., Lewington S., et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence

during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals // *Lancet.* 2013. Vol. 381, No. 9871. P. 1029–1036. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7

19. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification // *Am J Clin Nutr.* 2007. Vol. 85, No. 1. P. 193–200. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.193

20. Selhub J., Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89, No. 2. P. 702S–706S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947C

21. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности // *Медицинский совет.* 2015. № 9. С. 92–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-92-99

22. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Karat S.C., et al. Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children // *Diabetologia.* 2014. Vol. 57, No. 1. P. 110–121. DOI: 10.1007/s00125-013-3086-7

23. McNulty H., Rollins M., Cassidy T., et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial) // *BMC Med.* 2019. Vol. 17, No. 1. ID196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4

24. Широкова О.М., Фрумкина Л.Е., Ведунова М.В., и др. Морфофункциональные закономерности развития нейронных сетей в диссоциированных культурах клеток гиппокампа // *Современные технологии в медицине.* 2013. Т. 5, № 2. С. 6–12.

25. Карева Е.Н., Зорина Л.А., Судницына М.В. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019. Т. 7, № 2. С. 59–63. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007

REFERENCES

1. Preedy VR, editor. *B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects.* London: RSC, 2013. 888 p.

2. Paul C. Folic acid in pregnancy. *Int J Obstet Gynecol.* 2016;123(3):392. DOI: 10.1111/1471-0528.13602

3. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and Implications in neural tube defects. *J Pregnancy.* 2012;2012:295083. DOI: 10.1155/2012/295083

4. Yang T, Gu Y, Wei X, et al. Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Biochem Nutr.* 2017;60(2):136–142. DOI: 10.3164/jcbn.16-45

5. Zhilyaeva TV, Albitskaya ZhV, Kasimova LN. Interconnection between intake of folates in the 1st and 3rd trimesters of pregnancy and occurrence of autism spectrum disorders of the offspring. *Medical Almanac.* 2016;(5):200–203. (In Russ.)

6. Zhilyaeva TV, Tikhobrazova OP, Izyumov AD, et al. Vliyanie defitsita folatov i ipergomotsisteinonii na povedenie laboratornykh myshei v razlichnye periody ontogeneza. Proceedings of the International science and practice conferences: "Problemy meditsiny v sovremennykh usloviyakh". Kazan, 2014. P. 265–267. (In Russ.)

7. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008;49(3):267–282. DOI: 10.1007/BF03195624

8. Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):697–704. DOI: 10.1007/s00404-018-4823-4

9. Ashokkumar B, Mohammed ZM, Vaziri ND, Said HM. Effect of folate oversupplementation on folate uptake by human intestinal and renal epithelial cells. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):159–166. DOI: 10.1093/ajcn/86.1.159

10. Ohrvik VE, Withoft CM. Human folate bioavailability. *Nutrients.* 2011;3(4):475–490. DOI: 10.3390/nu3040475

11. Shaljian AL, Vardanyan GS, Saharyan AV, Aghajanyan MI. Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. *Obesity and metabolism.* 2016;13(3):9–14. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet201639–14

12. Kamilova IK, Miklin OP, Gudzy OV, Zinchenko AA. Correction of folate status — problems and prospects in the Russian Federation. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education.* 2019;7(3): 120–129. (In Russ.) DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13018

13. Folic Acid Supplementation. Obstetrics and Midwifery Review. Clinical Guidelines King Edward Memorial Hospital — Perth Western Australia. May. 2017. 2 p. (Electronic resource)

14. Tu H, Dinney CP, Ye Y, et al. Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(2):208–216. DOI: 10.1093/ajcn/nqx019
15. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432–435. DOI: 10.1093/jnci/djp019
16. Wien TN, Pike E, Wisløff T, et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2012;2(1): e000653. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000653
17. Qin X, Cui Y, Shen L, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1033–1041. DOI: 10.1002/ijc.28038
18. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet.* 2013;381(9871):1029–1036. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7
19. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):193–200. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.193
20. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):702S–706S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947C
21. Pustotina OA. Achievements and risks of folate use during and not in pregnancy. *Medical Council.* 2015;(9):92–99. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-92-99
22. Krishnaveni GV, Veena SR, Karat SC, et al. Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children. *Diabetologia.* 2014;57(1):110–121. DOI: 10.1007/s00125-013-3086-7
23. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med.* 2019;17(1):196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4
24. Shirokova OM, Frumkina LE, Vedunova MV, et al. Morpho-functional patterns of neuronal network developing in dissociated hippocampal cell cultures. *Modern Technologies in Medicine.* 2013;5(2):6–12. (In Russ.)
25. Kareva EN, Zorina LA, Sudnitsyna MV. Tetrahydrofolate: role in periconceptional supplementation and prenatal care. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education.* 2019;7(2):59–63. (In Russ.) DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Александрович Качанов**, ассистент кафедры фармакологии и фармации им. академика С.В. Аничкова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; адрес: Россия, 195267, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1528-1899>; eLibrary SPIN: 4912-7511; e-mail: dmitrii.kachanov@szgmu.ru

Александра Алексеевна Тихонова, студент 6 курса

Вероника Сергеевна Орлова, студент 6 курса

Карина Руслановна Джанбекова, студент 6 курса

Милена Сергеевна Федотова, студент 6 курса

Анна Владимировна Карабанова, студент 6 курса

AUTHORS' INFO

***Dmitrii A. Kachanov**, assistant lecturer, Department of Pharmacology and Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; address: Piskarevsky pr., 47, Saint Petersburg, 195267, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1528-1899>; eLibrary SPIN: 4912-7511; e-mail: dmitrii.kachanov@szgmu.ru

Aleksandra A. Tikhonova, 6th year student

Veronika S. Orlova, 6th year student

Karina R. Dzhanbekova, 6th year student

Milena S. Fedotova, 6th year student

Anna V. Karabanova, 6th year student

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 53 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501756>

Историческая статья

Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования (1899–2000)

П.Д. Шабанов

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

Статья продолжает рассмотрение истории развития кафедры фармакологии Медико-хирургической (с 1881 г. Военно-медицинской) академии с акцентом на второе столетие ее существования (1899–2000). Этот период знаменовался усовершенствованием как преподавания дисциплины, исходя из новых фармакологических данных, так и внедрением новых методик исследования лекарственных средств. Знаменательным событием стал выход в 1904–1905 гг. 2-томного издания «Основ фармакологии» Н.П. Кравкова, основанного на внедрении последних достижений научных знаний в области фармакологии. Учебник выдержал 14 изданий (последнее вышло в 1936 г., через 12 лет после смерти автора) и послужил образцом для создания всех последующих отечественных учебников и пособий по фармакологии в XX в. В экспериментальной фармакологии широкое применение получил метод изолированных органов (Н.П. Кравков и сотрудники) как универсальный метод количественной оценки фармакологического эффекта. В 1920-е гг. активно внедрялись представления о синаптическом действии лекарственных веществ (С.В. Аничков и сотрудники), были открыты и изучены эффекты Н-холинергических средств, реализуемые через синокаротидную зону сонной артерии. Широко стали применяться биохимические исследования, начиная с работ Н.П. Кравкова, продолженные Н.В. Лазаревым, В.М. Виноградовым, А.В. Смирновым. По сути, была создана и получила продвижение клиническая фармакология после открытия и первого применения внутривенного анестетика гедонала (Н.П. Кравков), особенно получившая развитие в исследованиях Н.В. Лазарева и В.М. Виноградова. Были сформулированы новые представления об антигипоксантах и актопротекторах (В.М. Виноградов) как необходимых средствах повышения боеспособности, успешно использованные в военной фармакологии в конце XX в. (В.М. Виноградов, А.В. Смирнов). Все эти достижения позволяют сделать вывод о безусловных успехах кафедры как в учебном, так и в научном отношении.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия; кафедра фармакологии; история; XX век; научное развитие; Н.П. Кравков; С.В. Аничков; Н.В. Лазарев; В.М. Виноградов.

Как цитировать:

Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования (1899–2000) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 113–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501756>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501756>

Historical Article

Department of Pharmacology of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: History of the second century of existence (1899–2000)

Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The study presents the history of the development of the Department of Pharmacology of Medical and Surgical (since 1881 Military Medical) Academy with an emphasis on the second century of its existence (1899–2000). This period was marked by the improvement of both the teaching of the discipline, based on new pharmacological data, and the introduction of new methods of drug research. A significant event was the release of a two-volume edition of N.P. Kravkov's *Fundamentals of Pharmacology* in 1904–1905, which was based on the introduction of the latest achievements of scientific knowledge in the field of pharmacology. The textbook N.P. Kravkov withstood 14 editions (the last one was published in 1936, 12 years after the author's death) and served as a model for the creation of all subsequent domestic textbooks and manuals on pharmacology in the 20th century. In experimental pharmacology, the method of isolated organs (N.P. Kravkov et al.) has been widely used as a universal method for quantifying pharmacological effects. In the 1920s, ideas about the synaptic effect of drugs were actively introduced (S.V. Anichkov et al.), and the effects of N-cholinergic drugs realized through the sinocarotid zone of the carotid artery were discovered and studied. Biochemical studies began to be widely used, which started with the works of N.P. Kravkov and continued by N.V. Lazarev, V.M. Vinogradov, and A.V. Smirnov. Clinical pharmacology was created and promoted after the discovery and first use of the intravenous anesthetic hedonal (N.P. Kravkov), particularly developed in the studies by N.V. Lazarev and V.M. Vinogradov. New ideas about antihypoxants and actoprotectors were formulated (V.M. Vinogradov) to increase combat capability and was successfully used in military pharmacology at the end of the 20th century (V.M. Vinogradov and A.V. Smirnov). Therefore, with these achievements, the department has succeeded in both the academic and scientific fields.

Keywords: Military Medical Academy; Department of Pharmacology; history; 20th century; scientific development; N.P. Kravkov; S.V. Anichkov; N.V. Lazarev; V.M. Vinogradov.

To cite this article:

Shabanov PD. Department of Pharmacology of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: History of the second century of existence (1899–2000). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):113–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501756>

Received: 19.05.2023

Accepted: 25.05.2023

Published: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2023 г. исполняется 225 лет создания Императорской медико-хирургической, с 1881 г. — Военно-медицинской академии (ВМА). Начавшись как «Materia medica», или лекарственное веществословие, объединявшее фармацию, фармагнозию и фармакологию, с 1808 г. в названии кафедры слало использоваться ключевое слово «фармакология» [1]. Вместе с другими медицинскими дисциплинами кафедра прошла свою эволюцию в первые 100 лет существования, что описано в нашей отдельной работе [2]. На рубеже XIX–XX вв. кафедру возглавил один из самых ярких представителей современной фармакологии — Николай Павлович Кравков, руководивший кафедрой в течение 25 лет (1899–1924). Эти годы были годами расцвета кафедры, несмотря на ее малый численный состав. До 1926 г. кафедра размещалась в здании Естественного института на наб. Пирогова и занимала 5 комнат на втором этаже здания (рис. 1).

В этот период стал широко использоваться метод изолированных органов для количественной оценки фармакологического эффекта, причем в эксперимент включали практически все внутренние органы животных (изолированное ухо, сердце, легкие, поджелудочную железу, селезенку, матку, надпочечник) и даже ампутированные пальцы человека [3, 4]. Широко стали применяться биохимические методы оценки фармакологических эффектов,

что, несомненно, приблизило исследователей к пониманию клеточных и даже молекулярных механизмов действия лекарственных веществ. В последующие годы это направление развивалось, хотя акцент сместился на изучение синапсотропных механизмов действия веществ [5]. Ученик Н.П. Кравкова Сергей Викторович Аничков внес значимый вклад в это направление, изучая механизмы действия холинергических препаратов, которые реализуются через синокаротидную зону. В дальнейшем С.В. Аничков (уже вне Академии) разделил холинергические рецепторы на мускарино- и никотиночувствительные, выделил в отдельную группу центральные холинолитики [6], обосновал трофическое значение норадренергической медиации [7–11], предсказанное еще И.П. Павловым [12], что получило широкое международное признание. Во второй половине XX в. на кафедре активно развивалась военномедицинская тематика. В частности, здесь изучали действие психомоторных стимуляторов, антигипоксантов и актопротекторов в качестве средств повышения боеспособности личного состава (А.И. Кузнецов, С.Я. Арбузов, В.М. Виноградов, А.В. Смирнов). Описанию этих направлений с 1899 г. по начало 2000 г., т. е. за второе столетие существования кафедры фармакологии, посвящена настоящая статья.

Прежде всего уточним исторические вехи развития кафедры фармакологии ВМА в XX в (табл. 1) и периоды, когда кафедрой руководили отдельные заведующие (табл. 2).

Таблица 1. Исторические вехи развития кафедры фармакологии в 1899–2000 гг.

Table 1. Historical milestones in the development of the Department of Pharmacology in 1899–2000

Фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах (бальнеотерапией)	Штат МХА, 1876
Фармакологии с рецептурой	Штат ВМА, 1914
Фармакологии и фармации	Штат ВМА, 1931
Фармакологии	Штат ВМА, 1943 (в соответствии с постановлением ГКО от 29.10.1942)
Фармакологии, фармации и фармагнозии	Штат ВМА, 1952 (в соответствии с приказом зам. военного министра СССР от 31.08.1951)
Фармакологии (с курсом рецептуры)	Штат ВМА, 1966 (директива ЦВМУ № 161/7/16517 от 28.08.1963)

Примечание: МХА — Медико-хирургическая академия (название академии до 1881 г.); ВМА — Военно-медицинская академия; ГКО — Государственный комитет обороны; ЦВМУ — Центральное военно-медицинское управление.



a



b

Рис. 1. *a* — Здание Естественного института, где располагалась кафедра фармакологии до 1926 г.; *b* — Здание кафедры фармакологии (ул. Боткинская, 17), в котором она располагалась с 1966 г. (фото 1999 г.)

Fig. 1. *a*, building of the Natural Science Institute, where the Department of Pharmacology was located until 1926; *b*, building of the Department of Pharmacology (Botkinskaya str., 17), in which it was located since 1966 (the photo was taken in 1999)

Таблица 2. Руководители кафедры фармакологии в 1899–2000 гг.**Table 2.** Heads of the Department of Pharmacology in 1899–2000

Фамилия, имя, отчество	Годы жизни	Годы руководства
Кравков Николай Павлович	1865–1924	1899–1924
Аничков Сергей Викторович	1892–1981	1924–1937
Кузнецов Анатолий Иванович	1898–1951	1937–1951
Арбузов Сергей Яковлевич	1903–1978	1951–1956, 1960–1967
Лазарев Николай Васильевич	1895–1974	1956–1959
Виноградов Василий Михайлович	1924–2003	1968–1987
Смирнов Александр Владимирович	1948–2000	1987–2000

Кафедра фармакологии — родоначальник современной отечественной фармакологии

Николай Павлович Кравков (1865–1924) возглавил кафедру фармакологии ВМА в 1899 г. после неожиданной смерти С.Д. Костюрина (1853–1898) на 46-м году жизни. Выходцу из научной школы выдающегося отечественного патолога и организатора здравоохранения В.В. Пашутина Н.П. Кравкову только исполнилось 33 года, он успел поработать и в России, и за границей (2 года), был полон надежд и приятных ожиданий большой научной будущности. Они оправдались: Н.П. Кравков стал выдающимся ученым, членом-корреспондентом Российской академии наук, академиком ВМА, профессором, и в настоящее время рассматривается всеми как основоположник современного этапа развития отечественной фармакологии и создатель большой научной школы [13]. Его научный путь, безусловно, является не только блестящим образцом служения науке, но и примером для подражания (рис. 2).

Н.П. Кравков родился в Рязани 24 февраля 1865 г. в крестьянской семье. По окончании гимназии в 1884 г. он поступил на естественное отделение физико-математического факультета Петербургского университета. Студентом 2-го курса работал в знаменитой физиологической лаборатории И.М. Сеченова. После окончания университета (1888) был откомандирован на Севастопольскую биологическую станцию, где начал самостоятельную научную работу, посвященную изучению пищеварения у беззубоночных животных. По возвращении из командировки поступил на 2-й курс ВМА (1888). Работал в лаборатории общей и экспериментальной патологии у профессора В.В. Пашутина, а затем профессора И.П. Альбицкого, изучая химию углеводов, механизм амилоидного превращения.

Н.П. Кравков закончил академию в 1892 г. первым и получил звание «лекаря с отличием»; его имя было нанесено на мраморную доску, висящую в конференц-зале. За работу «О физиологической роли белых шариков в нормальной и патологической жизни организма» был оставлен при кафедре общей и экспериментальной патологии

на 3 года для научного усовершенствования. В 1894 г. успешно сдал экзамены на степень доктора медицины и блестяще защитил диссертацию на тему «Об амилоиде, экспериментально вызываемом у животных». В 1895 г. заведующий кафедрой общей и экспериментальной патологии профессор И.П. Альбицкий выдвинул его кандидатом на 2-годичную заграничную командировку. Конференция академии при отборе кандидатов отметила, что «наиболее достойным... является Кравков, имеющий звание кандидата естественных наук который работал самостоятельно 10 лет в различных областях экспериментальной патологии и химии и дал ценные научные исследования». За границей он работал в Берлине в лаборатории физиологической химии, которой руководил профессор Э. Салковский, серьезно заинтересовался фармакологией, занимаясь ею и слушая лекции в Страсбургском университете у отца современной фармакологии профессора О. Шмидеберга. Патологическую анатомию и гистологию изучал у профессоров Ф. Реклингхаузена (Страсбург) и Р. Юргенса (Берлин); работал в Пастеровском институте (Париж) по ферментологии и биологии низших организмов; прослушал курс органической химии у знаменитого профессора Е. Фишера; в муниципальной лаборатории Парижа изучал анализ пищевых веществ. Посетил главные университеты Германии, Австрии, Франции, Англии, Италии и Швейцарии. Получив широкое образование и основательную подготовку в различных медицинских, биологических и гуманитарных науках, в 1898 г. представил 15 работ на соискание ученого звания приват-доцента по общей и экспериментальной патологии и был утвержден в этом звании. К тому времени в связи со смертью профессора С.Д. Костюрина в академии освободилась кафедра фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах. В 1899 г. Н.П. Кравков принял участие в конкурсе на замещение вакансии заведующего кафедрой, несмотря на большой конкурс (участвовали 5 человек), победил в нем и был назначен экстраординарным профессором данной кафедры. В 1904 г. он был утвержден в звании ординарного профессора, был избран почетным членом Итальянской физико-химической академии (Палермо) и удостоен

за научные работы медали первого класса. В 1914 г. 30 профессоров ВМА внесли предложение о присвоении Н.П. Кравкову звания академика, рассмотрев 36 его трудов и 73 работы его учеников. Он был утвержден в этом почетном звании подавляющим большинством голосов.

Во главе кафедры фармакологии Н.П. Кравков находился в течение 25 лет, вплоть до своей преждевременной кончины. В 1924 г. он был приглашен организовать и возглавить отдел фармакологии в Государственном институте экспериментальной медицины; в апреле того же года отдел уже стал функционировать, но вскоре потерял своего руководителя: Н.П. Кравков умер 24 апреля 1924 г. от тромбоза мозговых сосудов [14].

Деятельность Н.П. Кравкова совпала с периодом окончательного превращения отечественной фармакологии в самостоятельную биологическую и медицинскую науку и учебную дисциплину. Он стал крупнейшим представителем российской фармакологии, придавшим ей экспериментально-патологическое (экспериментально-терапевтическое) направление, в основе которого лежит изучение эффектов фармакологических средств не только на здоровых животных, но и на животных, у которых моделируется какое-либо заболевание. Своим широким биологическим и физиологическим образованием Н.П. Кравков больше всего обязан И.М. Сеченову, хотя в его лаборатории проработал всего один год. Это время совпало с периодом расцвета научной деятельности великого физиолога. Благодаря И.М. Сеченову русская физиология заняла одно из ведущих мест в мировой биологической науке. Увлечению Н.П. Кравкова идеями И.М. Сеченова особенно содействовала главная работа его учителя «Рефлексы головного мозга». Став фармакологом, Н.П. Кравков никогда не отрывался от биологии и физиологии. Под влиянием идей И.М. Сеченова Н.П. Кравков избрал в дальнейшем для научной работы лабораторию известного патолога В.В. Пашутина, ученика И.М. Сеченова, в которой были выполнены его первые изыскания в области патологии, главным образом по углеводному обмену и химии углеводов. Этими вопросами он продолжал заниматься, изучая реакцию организма на фармакологические средства в условиях моделируемой патологии.

Научная деятельность Н.П. Кравкова была чрезвычайно многообразна. Пользуясь богатой эрудицией и навыками в органической и физиологической химии, биологии, физике, физиологии, общей и экспериментальной патологии и патологической анатомии, он широко и глубоко охватывал все интересующие его вопросы.

Ведущим направлением научной деятельности школы Н.П. Кравкова было изучение реакции сосудов и различных органов на эндо- и экзогенные факторы в нормальных и патологических условиях. В содержание этой проблемы, которой Н.П. Кравков занимался на протяжении 20 лет, вошли вопросы действия ядов и лекарственных средств растительного и животного происхождения, синтетических препаратов, биогенных продуктов, рентгеновских лучей,



Рис. 2. Кравков Николай Павлович (возглавлял кафедру в 1899–1924 гг.)

Fig. 2. Nikolay Pavlovich Kravkov, department head from 1899 to 1924

микроконцентраций тяжелых металлов, бактериальных токсинов и микробов. На основе глубокого изучения данных вопросов у Н.П. Кравкова сформировались оригинальные взгляды о влиянии фармакологических средств и ядов на биологические процессы.

Огромная научная ценность идей и работ Н.П. Кравкова обусловлена в первую очередь широким использованием и усовершенствованием метода изолированных органов. Хотя этот метод зародился не в его лаборатории, простота, которую придал ему Н.П. Кравков, сыграла решающую роль в ценности и точности полученных результатов.

С.В. Аничков в книге «На рубеже двух эпох» писал: «Кравков был страстным охотником. Охота была для него любимым видом отдыха. Но и на охоте он не переставал думать о главной страсти своей жизни — о своей научной работе. Как-то зимой, рассказывал он, подстрелив зайца и рассматривая его уши, он задался вопросом, как этот орган, не защищенный ни шерстью, ни подкожным жиром, выдерживает сильные морозы. Очевидно, думал Кравков, эта резистентность к холоду объясняется обильной артериальной сетью и свойством сосудов уха сохранять сократительную способность, несмотря на сравнительно низкую температуру. Это дало мысль Кравкову применить ухо кролика для опытов с перфузией и для изучения действия на сосуды фармакологических веществ. Объект оказался очень благодарным, и, как известно, метод изолированного уха для фармакологии сосудов получил всеобщее признание и применение» [6]. Благодаря широкому внедрению данного метода в фармакологию школа Н.П. Кравкова получила большую популярность как владеющая им в совершенстве. По сути, метод изолированных органов позволил производить точную количественную оценку фармакологического эффекта, поскольку под влиянием фармакологических агентов было легко сосчитать число капель перфузируемого раствора, проходящего через исследуемый орган. Некоторым осложнением

метода стало использование «пережимания» нервных элементов изолированного органа, что позволило проследить влияние раздражения нервов на просвет сосудов и объем селезенки, на сосуды и секрецию надпочечника. Метод изолированных органов использовался для изучения различных сосудистых реакций и чувствительных сосудистых зон. Включение органа в сердечно-легочный аппарат Старлинга было применено для изолированного надпочечника и дало возможность определить локализацию действия никотина.

Изучая сосудистую реакцию коронарных сосудов изолированного сердца, Н.П. Кравков установил, что адреналин — типичный сосудосуживатель — расширяет их просвет. Изолированное сердце лягушки позволило изучить действие на его сосуды многочисленных химических соединений. Так было обнаружено расширение коронарных сосудов под влиянием камфоры и близких к ней соединений, установлена большая активность и ядовитость неорганических соединений мышьяка в сравнении с органическими, исследовано физиологическое действие солей тяжелых металлов и показана его зависимость от свойств металлических ионов. Многочисленные опыты на изолированном сердце дали возможность определить токсичность различных анестетиков, характер их действия в малых дозах. Очень важным было выявление тонизирующего влияния на миокард сердечных гликозидов. Изучая реакцию сердечной мышцы и ее автономной нервной системы на различные соединения, Н.П. Кравков пришел к мысли об исследовании физиологии и фармакологии коронарных сосудов сердца вне зависимости от его сокращений, маскирующих изменения их просвета. Он предложил с этой целью метод перфузии солевого раствора через коронарные сосуды изолированного остановленного сердца теплокровных животных.

Метод изолированных органов позволил выяснить влияние нервного раздражения на функцию и просвет сосудов. Особенно наглядно это было показано на изолированной селезенке. Было установлено спазматическое действие на сосуды данного органа хинина и адреналина, применявшееся для провокационного лечения хронических латентных форм малярии.

Результатом изучения реакции сосудов изолированных органов стало также открытие ритмических колебаний их тонуса. Н.П. Кравков и его сотрудники показали, что сосуды (артериолы по преимуществу) обладают независимыми от центральной нервной системы (ЦНС) колебаниями тонуса, способствующими кровотоку в мелких артериях, усиливающимися под влиянием адреналина и исчезающими при воспалении.

Важнейшим направлением научной деятельности Н.П. Кравкова и его школы было изучение функции эндокринных желез в изолированном виде (динамика секреции, характеристика действующих начал, фармакология секреции и т. д.). Проведенные эндокринологические исследования стали блестящим вкладом в медицину

и способствовали расцвету эндокринологии в России. Наибольший успех в серии выполненных эндокринологических работ был достигнут при изучении надпочечника и поджелудочной железы.

В надпочечниковой жидкости было обнаружено наличие двух веществ: адреналиноподобного и мускариноподобного. Было показано, что первое продуцируется в мозговом слое надпочечника, а второе — в его корковом веществе. Большое значение имеют работы школы Н.П. Кравкова по исследованию реакции надпочечника на яды и фармакологические средства. Особенно плодотворными оказались наблюдения, установившие очень высокую чувствительность хромаффинной ткани надпочечника к никотину и другим действующим на ганглии веществам.

Удача с изоляцией надпочечника побудила Н.П. Кравкова использовать этот метод при изучении других эндокринных органов: поджелудочной и щитовидной желез, семенников, яичников. Появилась возможность исследовать взаимодействие желез внутренней секреции.

Важное физиологическое и фармакологическое открытие было сделано Н.П. Кравковым благодаря разработке способа изоляции поджелудочной железы и изучения свойств ее инкрета. В перфузате было обнаружено вещество, понижавшее уровень глюкозы в крови, а в больших дозах вызывавшее весь симптомокомплекс гипогликемической комы; в связи с этими свойствами Н.П. Кравков назвал его панкреотоксином. Следует подчеркнуть, что данная работа выполнялась в то время, когда опыты Ф. Бантинга и Г. Беста еще не были широко известны, и полученные результаты в основном оказались аналогичными тем, которые опубликовали знаменитые первооткрыватели эффектов инсулина.

Крупный специалист в эндокринологии профессор В.А. Оппель дал высочайшую оценку работ Н.П. Кравкова. Он писал: «Н.П. Кравков шел в эндокринологию своим самостоятельным путем... Техника его исследований была поистине блестящей. Выводы из его исследований в высшей степени интересны и сразу должны были быть сопоставлены как с данными, ранее добытыми экспериментальной эндокринологией, так и с данными клиники... Работы лаборатории проф. Н.П. Кравкова по эндокринологии имеют огромное значение, как теоретическое, так и чисто практическое...».

Н.П. Кравков стал основателем экспериментально-патологического (экспериментально-терапевтического) направления в отечественной фармакологии. В своей знаменитой книге «Основы фармакологии» (первое издание вышло в 1904–1905 гг.) он писал: «...идеалом фармакологического эксперимента является изучение действия лекарств на организм животных, у которых можно было бы вызвать целый симптомокомплекс той или другой болезни, наблюдаемой на человеке». В его лаборатории изучалось действие жаропонижающих средств на животных, у которых была вызвана лихорадка введением бульонной культуры золотистого стафилококка. Исследовались эффекты

железа, меди, ртути, марганца у щенят с искусственным малокровием. В опытах над голубями с экспериментальной подагрой было обнаружено отложение кристаллов мочевой кислоты в тканях и доказано терапевтическое значение щелочей. В последнее 5-летие деятельности Н.П. Кравкова лаборатория систематически работала на органах животных с моделируемой патологией. Так, на сосудах изолированных почек кроликов, отравленных мышьяком и сулемой, удалось установить понижение реакции на сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства и даже извращение реакции. Метод изолированного пальца человека был предложен Н.П. Кравковым, и первая удача повлекла за собой исследования сосудистой реакции пальцев, взятых от трупов людей, умерших от той или иной инфекции или имевших другие заболевания (С.В. Аничков, докторская диссертация, 1922).

Н.П. Кравков указывал, что на «экспериментальное направление фармакологии не следует... смотреть, как на удаление этого предмета от клиники, ее интересов и задач; наоборот, это говорит... за больший интерес и ценность для клиники полученных таким путем данных, так как нельзя ни на минуту сомневаться в том, что для современной медицины, как и для естествознания вообще, экспериментальное направление имеет первостепенное, решающее значение».

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

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

Н.П. Кравков является одним из основателей эволюционной и сравнительной фармакологии не только в России, но и в мире [15]. Эволюционный метод служил ему не только для констатации различий фармакологических эффектов у отдельных видов животных, стоящих на различных ступенях эволюционного развития, а также человека, но и для раскрытия механизма таких эффектов. Н.П. Кравков обнаружил различное действие адреналина на коронарные сосуды человека в зависимости от возраста. При исследовании фармакологического действия йохимбина он использовал лягушек, кроликов, голубей, собак и человека и подчеркнул, что реакция организма на алкалоид зависит от его эволюционного развития. В «Основах фармакологии» Н.П. Кравков уделит достаточное место значению видов животных для понимания действия биологически активных веществ на организм и подчеркнул отличие их реакций от реакций человека.

В лаборатории Н.П. Кравкова впервые в нашей стране приступили к решению проблемы зависимости действия биологически активных веществ от их химического строения. Наиболее подробно был изучен закон Ричардсона об увеличении силы наркотизирующего эффекта (в пределах гомологических рядов) от увеличения числа атомов углерода. С помощью метода изолированных органов было доказано, что сила наркотизирующего действия и токсичность в гомологическом ряду спиртов жирного ряда возрастают с увеличением числа углеродных атомов в структуре. В других работах была установлена зависимость силы действия на сердце галоидпроизводных алифатического ряда от числа галоидных атомов и их характера. Тормозящее же влияние снотворных жирного ряда на газообмен возрастает с появлением в их структуре галоидов. Проведенные опыты выявили и многие другие закономерности. В «Основах фармакологии» Н.П. Кравков писал: «Дальнейшая разработка этого вопроса имеет огромное научное и практическое значение, так как со временем даст возможность предвидеть на основании химического строения вещества его действие на организм».

В течение почти всей научной деятельности Н.П. Кравков очень интересовался проблемой реакции живой протоплазмы на яды. В этом направлении были проделаны многочисленные исследования на простейших и на изолированных органах теплокровных животных и выявлена необычная чувствительность протоплазмы к минимальным разведениям солей тяжелых металлов и «настоям» чистых металлов.

Важное теоретическое и практическое значение имеют полученные Н.П. Кравковым данные о снижении чувствительности клеток к яду (фармакологическому агенту) под влиянием предварительного воздействия другого яда (агента) или большой дозы того же яда (агента). Позднее эти данные были подтверждены зарубежными авторами (М.М. Dale и др.), а сам феномен получил название десенсилизации.

Н.П. Кравков одним из первых в России начал изучать действие ядов животного происхождения. В частности, он показал, что яд секрета кожных желез жаб оказывает сходное с дигитоксином действие на сердце и обладает местноанестезирующими свойствами.

Н.П. Кравкову принадлежит большая заслуга в области изучения комбинированного действия лекарственных средств или ядов. Одним из важных достижений его лаборатории было обнаружение потенцирующего действия сочетаний веществ, влияющих на организм однонаправленно (синергизм), на примерах судорожных ядов, антипиретиков, анестетиков и соединений с другими эффекторами. Удалось установить, что действие малой дозы одного вещества может быть во много раз усилено при присоединении к нему неактивной дозы другого, родственного по эффекту. Интересным оказался также феномен антагонизма — ослабления эффекта одного вещества другим, менее активным, но сходным по физиологическому действию.

Н.П. Кравкова можно считать провозвестником отечественной промышленной токсикологии. Его работа по изучению действия на организм кавказских бензинов была первой в этой области. Не меньшее значение имеют работы Н.П. Кравкова и его учеников по медикаментозной токсикологии. Уже в первом издании «Основ фармакологии» (1904–1905) он приводит материалы по острым и хроническим отравлениям различными лекарственными веществами. По мере выхода в свет новых изданий (всего 14, последнее — в 1936 г., через 12 лет после смерти автора) Н.П. Кравков увеличивал количество этих материалов и расширял раздел терапии отравлений.

Н.П. Кравкову принадлежит мировой приоритет в изучении действия фармакологических средств на газообмен. Из крупных проблем общебиологического значения, которые привлекли его внимание в последние годы жизни, надо упомянуть о биологическом действии рентгеновских лучей. Это были первые исследования в России, и они послужили стимулом к широкой постановке проблемы, которая впоследствии охватила изучение биологических эффектов и других видов лучистой энергии.

Н.П. Кравков, будучи замечательным теоретиком, никогда не чуждался практики, понимал значение взаимопроникновения теории и практики; по его словам, что «фармаколог, не считаясь с данными клиники, рисковал бы быть односторонним». Говоря о фармакологии, он указывал, что «этот предмет в решении вопросов о действии лекарств не может и не должен ограничиваться только экспериментами над животными, а должен иметь в виду и наблюдения над больным организмом человека». Можно сказать, что Н.П. Кравков предвосхитил появление и развитие клинической фармакологии.

Таким образом, Н.П. Кравков был новатором в фармакологии, создателем в ней новых научных направлений, имеющих огромное общебиологическое и медицинское значение. Все они оставили настолько глубокий след в науке, что не утратили своей ценности и ныне.

Н.П. Кравков был блестящим педагогом. Его лекции носили строго научный характер, отличались доступностью и простотой изложения предмета. Он с любовью относился к своим преподавательским обязанностям, тщательно готовился к каждой лекции и, как свидетельствуют его ученики, даже на 25-м году профессорской работы волновался перед лекцией едва ли не меньше, чем в первый год. Академик Академии медицинских наук (АМН) СССР С.В. Аничков вспоминал впоследствии: «Лекции Кравкова были богато оснащены демонстрацией опытов. Профессор требовал, чтобы перед каждой лекцией (а их было две в неделю) проводилась репетиция предстоявших демонстраций. На кафедре имелась специальная тетрадь, где ассистент подробно описывал методику демонстрируемых опытов и полученные результаты. Тетрадь хранилась у ассистента, ведущего лекционные опыты, и он не имел права давать ее кому-либо для ознакомления» [6].

По свидетельству профессора А.И. Кузнецова, «экзамены по фармакологии Кравков принимал без всякой торжественности... старался выяснить не только знания, но и общее развитие экзаменуемых. Своеобразие экзамена заключалось лишь в том, что вначале Николай Павлович убеждался в усвоении врачебной рецептуры... Лишь после удовлетворительного написания слушателем одного-двух рецептов он приступал к проверке знания фармакологии».

В представлении профессоров ВМА на присвоение Н.П. Кравкову почетного звания академика (1914) было сказано: «Рассмотренный ряд научных исследований представляет собой настолько обширный и разносторонний материал и имеет такое выдающееся значение для развития экспериментальной биологии и медицинской науки, что в настоящее время является еще затруднительным справедливо оценить всю важность деятельности экспериментальной школы, созданной проф. Н.П. Кравковым. Здесь талантливость замысла, путей исследования, сложность и трудность научных проблем всюду счастливо сочетаются с огромной трудоспособностью и настойчивостью учителя и учеников и с удивительным искусством в применении самых точных и усовершенствованных методов исследования. Особенно обращает на себя внимание то обстоятельство, что все различные работы далеко выходят за пределы узких, специальных и случайных исследований, а подходят к разрешению научных вопросов с широкой биологической точки зрения. Вот почему проф. Кравковым и его учениками блестяще разрешены столь многие важные научные вопросы».

Велико научное наследие Н.П. Кравкова. Его перу принадлежит 47 капитальных работ, а ученики и сотрудники выполнили и опубликовали около 200 исследований. Интересно отметить, что абсолютное большинство работ Н.П. Кравков опубликовал единолично, без соавторов. Это не означает, что он присвоил и использовал материалы своих учеников, напротив, он всячески стимулировал их публикации, но отдельно, чтобы изначально

формировать собственное научное лицо. При этом в публикациях его учеников всегда указывалось, что работа выполнена в лаборатории Н.П. Кравкова, тем самым сохранялась и поддерживалась невидимая связь между профессором и учениками. Поэтому вполне справедливо утверждение С.В. Аничкова о том, что «Н.П. Кравкову в отечественной фармакологии принадлежит такая же роль, как и И.П. Павлову в физиологии».

Н.П. Кравков создал крупную научную школу фармакологов, из которой вышли крупнейшие специалисты-фармакологи академики АМН СССР С.В. Аничков и В.В. Закусов, член-корреспондент АМН СССР М.П. Николаев, руководившие кафедрами, научно-исследовательскими учреждениями и отделами. Самостоятельные кафедры заняли и другие ученики (М.И. Граменицкий, В.И. Березин, Г.Л. Шкавера, Б.С. Сентюрин, А.И. Кузнецов). Н.П. Кравков сумел передать своим ученикам качества, которые характеризовали его школу: собственный стиль работы, последовательное соблюдение определенного метода исследования в разработке различных вопросов, исключительную тщательность в исследовании, высокий уровень преподавания дисциплины. Он был талантливым педагогом. Еще раз напомним, что его блестящий учебник «Основы фармакологии» выдержал 14 изданий и служил главным руководящим изданием по фармакологии для медиков и биологов многих поколений. Более того, он стал основой для всех опубликованных впоследствии в России учебников фармакологии.

Н.П. Кравков одним из первых отечественных ученых в 1926 г. награжден премией им. В.И. Ленина, высшей наградой СССР в области науки и техники, посмертно (единственный случай награждения премией посмертно). Так были отмечены выдающиеся заслуги Н.П. Кравкова перед молодой Советской республикой.

В нашей стране учреждены премия и медаль имени Н.П. Кравкова, присуждаемые за большой вклад в развитие фармакологии. Медаль с портретом Н.П. Кравкова и подписью «Н.П. Кравков — основоположник отечественной фармакологии» изображена на обложке журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология» (до 1992 г. — «Фармакология и токсикология»), основного отечественного издания по фармакологии. Периодически проводятся Кравковские научные чтения и лекции, с которыми выступают ведущие фармакологи страны. В 2015 г. в ознаменование 150-летия со дня рождения Н.П. Кравкова выпущена памятная медаль «150 лет Н.П. Кравкову — основоположнику отечественной фармакологии», которой были награждены выдающиеся российские фармакологи от имени Санкт-Петербургского фармакологического общества и Ученого совета ВМА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации.

После смерти Н.П. Кравкова кафедру фармакологии с 1924 г. возглавил Сергей Викторович Аничков (1892–1981), с именем которого связана целая эпоха в станов-



Рис. 3. Аничков Сергей Викторович (возглавлял кафедру в 1924–1937 гг.)

Fig. 3. Sergey Viktorovich Anichkov, department head from 1924 to 1937

лении и развитии отечественной фармакологии (рис. 3). С.В. Аничков родился 20 сентября 1892 г. в Санкт-Петербурге в дворянской семье. Учился в реальном училище. Начал обучение медицине в 1909 г. в ВМА. В 1912 г. приступил к научной работе в лаборатории И.П. Павлова, однако вскоре был исключен из академии в связи с арестом за участие в революционном движении. В январе 1913 г. вернулся из ссылки в Казань и продолжил обучение на медицинском факультете Юрьевского университета. В 1914 г. перевелся на 4-й курс Казанского университета, но в сентябре того же года вступил в передовой отряд Красного Креста и служил помощником врача на Западном фронте. Затем перешел в строевые офицеры и закончил войну штабс-капитаном гвардейского Измайловского полка. За участие в Первой мировой войне награжден Георгиевскими медалями III и IV степеней и орденом Святого Владимира IV степени с мечами. В 1918 г. завершил медицинское образование в Петроградском женском медицинском институте. В 1919 г. назначен младшим преподавателем кафедры фармакологии ВМА. В 1922 г. под руководством Н.П. Кравкова защитил докторскую диссертацию на тему «О деятельности сосудов изолированных пальцев здоровых и больных людей». В 1922 г. перешел на кафедру фармакологии Петроградского женского медицинского института к профессору А.А. Лихачеву на должность преподавателя. В 1923 г. был утвержден в звании доцента.

После смерти Н.П. Кравкова С.В. Аничков по конкурсу возглавил кафедру фармакологии ВМА. Занимая эту кафедру в течение 13 лет, развернул широкую научно-педагогическую деятельность. В 1925 г. был направлен в командировку за границу и посетил известные фармакологические и физиологические лаборатории многих

университетов Германии, Голландии, Англии, встречался с ведущими фармакологами и физиологами — Р. Магнусом, Г. Дейлом, П. Тренделенбургом. В 1937 г. был арестован и приговорен по печально знаменитой ст. 58 п. 10 ч. 1 к 10 годам заключения, во время которого занимался секретными разработками в области военной токсикологии и химического оружия. После освобождения в 1944 г. короткое время работал врачом воинской части и научным сотрудником Наркомздрава в Москве. В 1945 г. возвратился в Ленинград и возглавил кафедру фармакологии 2-го Ленинградского медицинского института. В 1948 г. воссоздал отдел фармакологии Института экспериментальной медицины, которым руководил до последних дней жизни. С 1948 по 1950 г. по совместительству заведовал кафедрой фармакологии 2-го Ленинградского медицинского института.

В 1946 г. С.В. Аничков был избран членом-корреспондентом, а в 1950 г. — действительным членом АМН СССР. В 1961 г. он был награжден орденом Ленина. В том же году стал председателем созданного в Ленинграде научного общества фармакологов. В 1967 г. ему было присвоено звание Героя Социалистического Труда.

С.В. Аничков был неперенным участником, а в ряде случаев и организатором большинства значительных фармакологических форумов в нашей стране и за рубежом. Он дожил до всемирного признания, став вице-президентом, а затем почетным президентом Международного союза фармакологов, членом-корреспондентом Германского фармакологического общества, почетным доктором пражского Карлова университета, Ростоцкого университета и Университета Хельсинки, почетным членом-корреспондентом Медицинской академии в Риме, почетным членом Итальянского и Венгерского обществ фармакологов, Чехословацкого научного общества имени Пуркинье. Умер 10 июля 1981 г. в Ленинграде.

Многообразие интересов С.В. Аничкова в науке, определившее направления деятельности созданной им школы, исходит из их истоков. Идейным отцом С.В. Аничкова был И.П. Павлов, учение которого он впитал еще в раннюю пору работы в его лаборатории в 1912 г. До конца своих дней он оставался верным идее павловского нервизма, охватывающего все процессы нервной регуляции функций здорового и больного организма [16]. Его творческая деятельность оказалась во многом связана с нейрофармакологией, тесно соприкасающейся с павловской физиологией.

Мощное влияние школы И.П. Павлова несколько не уменьшает значение школы Н.П. Кравкова для формирования научной методологии С.В. Аничкова. Изучение действия лекарств на организм животных, у которых можно было бы вызвать целый симптомокомплекс той или иной болезни, наблюдаемый на человеке, — таков был идеал фармакологического эксперимента Н.П. Кравкова. Этот методический подход его учителя позволял С.В. Аничкову найти верные пути реализации идей

нервизма и решить конкретные фармакологические задачи. С.В. Аничков ценил своего учителя и стал достойным его преемником, продолжая талантливо развивать его идеи.

Большую роль в становлении С.В. Аничкова сыграл профессор Алексей Алексеевич Лихачев (1866–1942), на кафедре фармакологии которого он работал в Петроградском женском медицинском институте. А.А. Лихачев, как и Н.П. Кравков, был представителем кафедры общей и экспериментальной патологии ВМА, т. е. школы В.В. Пашутина. Если Н.П. Кравкову в экспериментальной работе был ближе аналитический подход, то А.А. Лихачев большое значение придавал изучению реакции целого организма и его систем на химические воздействия. Но больше всего С.В. Аничков ценил в учителе душевные качества, «умение создавать среди своих сотрудников и товарищей атмосферу искренней дружбы и творческого энтузиазма». Он считал А.А. Лихачева своим духовным отцом.

Несомненно, важную роль в жизни и научном творчестве С.В. Аничкова сыграло общение с крупнейшими физиологами и фармакологами Западной Европы: П. Тренделенбургом (дружбу с ним С.В. Аничков пронес через всю жизнь), Г. Дейлом, Р. Магнусом.

В редакционной статье журнала «Фармакология и токсикология» № 5 за 1972 г., посвященной 80-летию С.В. Аничкова, о многолетней научной деятельности ученого сказано, что она является «как бы огромным мостом, связывающим сами истоки русской экспериментальной фармакологии с сегодняшним развитием этой науки. Получив «прометеев огонь» из рук своих учителей И.П. Павлова и Н.П. Кравкова, он передал его трем поколениям наших фармакологов... Велик и труден был путь ученого; по нему, как по книге, можно прочесть всю историю советской фармакологии».

Открытие регуляторного значения рефлексов с каротидных хеморецепторов стало первым этапом в истории становления школы С.В. Аничкова [6, 17]. Данная проблема возникла еще в 1920-е гг., когда С.В. Аничков приступил к изучению рефлекторных механизмов действия на дыхание соединений группы никотина (рис. 4). Впоследствии он вспоминал: «Изучение рефлекса с каротидных клубочков, увлекшее меня, было не только развитием работ Гейманса, но и осуществлением идей Павлова. Иван Петрович еще в 80-х годах прошлого века писал, что в тканях организма должны существовать рецепторы, обладающие химической чувствительностью... Такими рецепторами оказались рецепторы каротидных клубочков. Дальнейшая моя научная работа пошла по пути, указанному мне Павловым, который сказал мне: „Думай всегда об участии рефлексов“». В 1935 г. С.В. Аничков выступил на XV Международном конгрессе физиологов в Ленинграде с докладом «Рефлексы на дыхание, возникающие при циркуляции ядов по сосудам». Фармакологию каротидных клубочков изучали в дальнейшем и на кафедре фармакологии 2-го Ленинградского медицинского института,

и в отделе фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР.

Первым направлением решения данной проблемы было систематическое изучение влияния на каротидные хеморецепторы различных фармакологических и токсических агентов — цианидов, ацетилхолина, гексония и других ганглиоблокаторов, кураре, никотина, лобелина, атропина, наркотизирующих средств и др. (более 50 соединений). Это позволило предположить наличие двух типов реактивных систем: цитохромоксидазную, реагирующую на гипоксемию, и никотинчувствительную, отвечающую на изменения химического состава крови. Дальнейшие исследования были направлены на выявление механизма химической чувствительности каротидных клубочков к гипоксии. И наконец, на третьем этапе решения проблемы была сформулирована концепция о том, что рефлексы с каротидных хеморецепторов, вызванные гипоксемией, направлены на компенсацию отрицательного энергетического баланса. Появились также данные о широком спектре рефлекторных влияний с каротидного клубочка (возрастание содержания эритроцитов в крови, развитие гипергликемии, увеличение секреции глюкокортикоидов, повышение эффективности внешнего дыхания), которые имеют компенсаторное значение. Оно не ограничивается поддержанием постоянного уровня кислорода в крови и ткани, а заключается также в поддержании в тканях организма нормального энергетического баланса. Полученные результаты были опубликованы (совместно с М.Л. Беленьким) в монографии «Фармакология хеморецепторов каротидного клубочка» (1962) [17]. Основные положения данной концепции сохранили свое значение до настоящих дней.

Фармакология моторно-секреторной функции желудка также была предметом исследований С.В. Аничкова со студенческих лет. Под его руководством были изучены механизмы желудочной перистальтики, симпатические и парасимпатические влияния на нее; центральные механизмы периодической деятельности желудка; гормональная регуляция секреторной функции; пути фармакологического воздействия на функции желудочно-кишечного тракта.

Следующим направлением, получившим развитие в работах С.В. Аничкова и его сотрудников, стала фармакология сердечно-сосудистой системы. Изучение действия сосудистых агентов на изолированных органах человека, влияния фармакологических препаратов и ядов на вегетативные ганглии сердца и расстройства сердечного ритма сыграло важную роль в исследовании патогенеза гипертонической болезни и сердечных аритмий. В совместной работе с П. Тренделенбургом С.В. Аничкову удалось доказать перспективность сердечно-легочного препарата для изучения влияния сердечных гликозидов на здоровое и ослабленное сердце. Было твердо установлено нормализующее влияние строфантина при сердечной недостаточности.



Рис. 4. С.В. Аничков с сотрудниками кафедры. Сидят в первом ряду слева направо: М.П. Николаев, С.В. Аничков, В.В. Закусов-старший, отец В.В. Закусова-младшего, будущего академика АМН СССР и первого директора НИИ фармакологии и химиотерапии АМН СССР). Фото 1926 г.

Fig. 4. S.V. Anichkov with the staff of the department. Sitting in the first row from left to right: M.P. Nikolaev, S.V. Anichkov, V.V. Zakusov, Sr., father of V.V. Zakusov, Jr., future academician of the USSR Academy of Medical Sciences and the first director of the Research Institute of Pharmacology of the USSR Academy of Medical Sciences; the photo was taken in 1926

В 1940-е гг., в период наступления на гипертоническую болезнь, С.В. Аничков работал в трех направлениях: поиска сосудистых спазмолитиков; изучения средств, которые влияют на афферентную часть рефлекторной дуги, поддерживающей сосудистый тонус; выяснения целесообразности применения средств, оказывающих тормозное действие на ЦНС для снижения артериального давления. Одним из наиболее ярких достижений здесь стало открытие спазмолитика дибазола, который до настоящего времени используется в практической медицине благодаря сочетанию сосудорасширяющего действия с активацией адаптационных способностей организма, обеспечивающих сглаживание проявлений гипертонической болезни [18].

Следующим этапом стало фармакологическое изучение появившейся в конце 1940-х гг. новой группы лекарственных средств — ганглиоблокаторов. С.В. Аничков указал на возможность использования ганглиоблокаторов как для лечения гипертонической болезни, так и во всех случаях, когда необходимо временное отключение центральных импульсов, передаваемых через вегетативную нервную систему, с целью обеспечения покоя определенным органам. В 1953 г. С.В. Аничков сформулировал основные принципы фармакотерапии гипертонической болезни, которые в основном созвучны современным представлениям.

В конце 1950-х гг. С.В. Аничков приступил к изучению фармакологии трофических процессов [7–11]. Основная идея была сформулирована им следующим образом: «В целом организме трофические процессы находятся под контролем нервной системы... Нарушение нервного управления трофикой ведет к дистрофии... Логическим выводом из этого положения является возможность воздействовать на нее веществами, избирательно влияющими



Рис. 5. С.В. Аничков с группой слушателей в лаборатории.
Фото 1935 г.

Fig. 5. S.V. Anichkov with a group of students in the laboratory;
photo was taken 1935

на нервную систему, т. е. нейротропными средствами». Искусно проведенный фармакологический анализ позволил С.В. Аничкову прийти к логическому заключению, что нарушающие трофику импульсы передаются по центробежным симпатическим волокнам. Дальнейшие работы показали, что в основе адренергического механизма нарушения трофических процессов лежит резкое истощение запасов норадреналина вследствие предшествующего усиленного выброса данного медиатора. В конечном счете это и приводит к расстройствам тканевого метаболизма и трофическим расстройствам.

С.В. Аничков был достойным продолжателем дела своего учителя Н.П. Кравкова в области фармакологии эндокринной системы. Ему удалось создать современное прогрессивное направление развития фармакологических исследований в эндокринологии на основе оригинальных данных о нейрохимических механизмах гормональной регуляции различных функций организма. В первых работах он и его сотрудники изучали действие никотина, анестетиков жирного ряда и их комбинаций на изолированный надпочечник. В 1970-х гг. ему удалось сформулировать основные принципы фармакологической коррекции нарушений гормонального статуса и предложить для клинического использования нейротропные средства из различных фармакологических групп. Наибольший интерес представляет препарат этимизол, который активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, повышает чувствительность коры надпочечников к адренотропному гормону, уменьшает атрофические изменения в коре надпочечников при лечении глюкокортикоидами.

Исследования, проведенные в указанных направлениях, имеют очень большое значение для многих областей медицины, и все же ключевой проблемой для С.В. Аничкова была фармакология центральных холинергических синапсов. Начиная с 1950-х гг., трудно найти работу, выполненную под его руководством, в которой в том или ином аспекте не изучалось бы влияние холинергических средств, особенно холинолитиков, на различные

вегетативные функции, а также нейроэндокринную систему и трофические процессы, не говоря уже об исследовании механизмов высшей нервной деятельности. В 1946 г. он совместно с Н.А. Гребенкиной опубликовал работу «Фармакологическая характеристика холинорецепторов центральной нервной системы». В ней были представлены данные о делении этих рецепторов на мускарин- и никотинчувствительные [19]. В 1959 г. на XXI Международном конгрессе фармакологов в Буэнос-Айресе С.В. Аничков выступил с докладом и предложил классификацию, согласно которой центральные холинолитики делятся на М-холинолитики, обладающие преимущественно противоареколиновой активностью, и Н-холинолитики с преимущественным противоникотиновым действием. В дальнейшем была определена локализация обоих типов холинорецепторов в различных структурах мозга, изучена фармакология высших вегетативных центров, исследованы физиологические эффекты, развивающиеся при действии медиаторных средств на центральные холинорецепторы, а также функциональная роль отдельных структур мозга в механизмах памяти. Все основные этапы работы можно представить как эволюцию идей и методов в изучении медиаторных средств, вершиной которой стала монография «Избирательное действие медиаторных средств» (1974), удостоенная в 1976 г. Ленинской премии (совместно с академиком АМН СССР В.В. Закусовым). Интересно отметить, что присуждение Ленинской премии С.В. Аничкову и В.В. Закусову состоялось ровно через 50 лет после присуждения первой премии им. В.И. Ленина (тогда она так называлась) их учителю Н.П. Кравкову.

Токсикологические работы С.В. Аничкова не были широко известны, но и в этой области он оставил заметный след. В ВМА он преподавал военную токсикологию на курсах усовершенствования врачей. В 1931 г. С.В. Аничков совместно с А.А. Лихачевым, П.Н. Ласточкиным и Б.К. Леонардовым опубликовал первое крупное отечественное руководство по военной токсикологии «Здравоохранение в условиях химической войны», а в 1933 г. совместно с А.А. Лихачевым и Б.И. Предтеченским — краткое пособие для врачей «Медико-санитарные основы военно-химического дела» (рис. 5). В процессе изыскания новых холинолитиков были получены мощные синтетические антидоты боевых отравляющих веществ, намного превосходящие по своей активности атропин. Эта работа в 1951 г. была удостоена Сталинской премии III степени (совместно с Н.Н. Савицким и С.Г. Кузнецовым).

Рассматривая токсикологические работы С.В. Аничкова, следует подчеркнуть, что, занимаясь в основном экспериментальной терапией интоксикаций, он работал над совершенствованием методологических основ токсикологии и выдвинул принцип первичного воздействия на ведущее звено патологического процесса, исходя из биохимического механизма взаимодействия химического агента с рецептором или ферментом.

Развивая традиции, заложенные Н.П. Кравковым, С.В. Аничков внес крупный вклад в разработку проблемы связи между химическим строением и фармакологической активностью веществ, позволяющей вести направленный синтез лекарственных препаратов. Это направление исследований, так же как и большинство других направлений школы С.В. Аничкова, сформировалось в период его работы в ВМА. В 1930 г. была опубликована первая работа о химической структуре и действии на надпочечник пиридина в сравнении с конином. Синтез в 1947 г. холинолитика дифацила и его производных позволил провести изучение закономерности «структура–действие» в данном ряду соединений. С.В. Аничков и М.Л. Беленький в 1952–1953 гг. высказали предположение, что при увеличении молекулы ацетилхолина можно получить холинолитики. Это предположение в дальнейшем было подтверждено экспериментально. Особенно плодотворным оказался синтез курареподобных соединений: исходя из принципа подобия молекулы тубокурарина, был получен первый отечественный недеполяризующий миорелаксант парамион. В 1975 г. С.В. Аничков предложил направленный синтез лекарственных средств путем подражания структуре гормонов. Примером такого средства стал эстрогенный препарат сигетин. Принципиально новая группа оригинальных нейротропных средств, получивших название «антифеины», была создана на основе структуры кофеина. Наиболее изученный из «антифеинов» препарат этимизол отличается от кофеина своеобразным активирующим действием на ЦНС без признаков выраженной психомоторной стимуляции и в то же время усилением функции дыхательного центра (мягким аналептическим эффектом), улучшением памяти, в том числе долговременной, и поддержанием активности гипотиз-адреналовой системы. Этимизол широко использовался как в общемедицинской практике, так и в военной медицине для профилактики пневмоний при ранениях.

Проверка временем подтвердила жизнеспособность концепций С.В. Аничкова в области как фундаментальных, так и прикладных исследований. Ведущие научные коллективы продолжают развивать его идеи.

С.В. Аничков создал крупную научную школу фармакологов. Под его руководством было выполнено около 100 диссертационных работ, из них более 20 докторских. Учебник фармакологии, написанный им в соавторстве с М.Л. Беленьким (первое издание вышло в 1953 г.), широко использовался для преподавания данной дисциплины в медицинских вузах в 1950–1970-х гг.

В 1921–1936 гг. на кафедре фармакологии ВМА преподавал Михаил Петрович Николаев (1893–1949) — известный советский фармаколог (рис. 6), будущий член-корреспондент Академии медицинских наук СССР, один из ближайших учеников Н.П. Кравкова, окончивший ВМА в 1914 г. С 1921 г. занимал должность ассистента кафедры фармакологии академии, а в 1927 г. одновременно стал доцентом кафедры фармакологии 1-го Ленинградского медицинского института. Под руководством Н.П. Кравкова



Рис. 6. Николаев Михаил Петрович (преподавал на кафедре в 1921–1936 гг.)

Fig. 6. Mikhail Petrovich Nikolaev, taught at the faculty from 1921 to 1936



Рис. 7. Закусов Василий Васильевич (преподавал на кафедре с 1926 по 1939 гг.)

Fig. 7. Vasily Vasilyevich Zakusov, taught at the department from 1926 to 1939

исследовал реакцию надпочечников на изменения pH среды, разработал методику перфузии изолированного уха кролика при сохраненной центральной иннервации ушной раковины. В 1928 г. назначен приват-доцентом, в 1931 г. — старшим преподавателем, а в 1932 г. — профессором кафедры фармакологии ВМА. С 1934 г. одновременно исполнял обязанности начальника научно-исследовательского отдела академии. Уволен с военной службы в 1936 г. и в дальнейшем заведовал кафедрой фармакологии 1-го Московского медицинского института.

Особый интерес представляют работы М.П. Николаева и его учеников в области фармакологии патологических процессов. Он автор «Экспериментальных основ фармакологии и токсикологии» (1941) и известного «Учебника по фармакологии» (1948).

С 1931 по 1939 г. на кафедре фармакологии ВМА работал преподавателем Василий Васильевич Закусов (1903–1986), будущий академик АМН СССР (1952), заслуженный деятель науки РСФСР (1976). Он родился 26 апреля 1903 г. Будучи слушателем Военно-медицинской академии, со 2-го курса начал работать на кафедре фармакологии под началом своего отца, В.В. Закусова-старшего, ученика Н.П. Кравкова. Окончив академию в 1926 г., служил войсковым врачом. В 1931 г. стал преподавателем кафедры фармакологии ВМА. Активно работал также в области промышленной токсикологии в лаборатории Н.В. Лазарева Ленинградского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. В 1936 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Рефлексы на дыхание при действии ядов на различные сосудистые области». С 1937 г. наряду с преподаванием в ВМА возглавлял кафедру фармакологии 3-го Ленинградского медицинского института. В 1939–1942 гг. руководил кафедрой фармакологии Куйбышевской ВМА, а затем 1-го Ленинградского медицинского института. С 1954 г. был директором организованного им Института фармакологии и химиотерапии АМН СССР и одновременно в 1956–1964 гг. заведующим кафедрой фармакологии 1-го Московского медицинского института (рис. 7).

В.В. Закусов опубликовал более 160 научных работ, посвященных главным образом нейро- и психофармакологии, а также фармакологии коронарного кровообращения. В них в основном исследовалось влияние фармакологических средств на синаптическую передачу нервных импульсов в различных отделах центральной и периферической нервной системы. За исследования в этой области в 1976 г. был удостоен Ленинской премии (совместно с С.В. Аничковым). За цикл работ в области фармакологии коронарного кровообращения ему была присуждена премия имени Н.П. Кравкова АМН СССР (1964).

В.В. Закусов является автором первого отечественного руководства по клинической фармакологии. Он и его сотрудники предложили новые психотропные препараты (фторацизин, карбидин), местные анестетики (пиромеканин), ганглиоблокаторы (гигроний), средства, эффективные при стенокардии (нонахлазин), противоаритмические средства (этмозин) и др. Под руководством В.В. Закусова подготовлено 25 докторов и 40 кандидатов наук.

С 1937 по 1951 г. кафедру фармакологии ВМА возглавлял профессор Анатолий Иванович Кузнецов (1898–1951). Он родился в 1898 г. в Санкт-Петербурге. Свою научную деятельность начал слушателем ВМА в 1922 г. в лаборатории Н.П. Кравкова. После окончания академии в 1923 г. был оставлен в адъюнктуре при кафедре фармакологии с рецептурой и прошел путь от адъюнкта до начальника кафедры. Докторскую диссертацию на тему «Фармакологическое исследование советской синтетической камфоры» защитил в 1934 г.

Во время Великой Отечественной войны кафедра во главе с А.И. Кузнецовым находилась в эвакуации в г. Самарканде и продолжала активно участвовать в обучении будущих военных врачей. В 1942–1943 гг. произошла реорганизация академии. Ее задачей стала подготовка не только рядового военного врача, но и руководящего состава военно-медицинской службы, для чего был создан специальный факультет и учреждены новые кафедры, в том числе военно-медицинского снабжения, к которой от кафедры фармакологии отошел курс фармации с ботаникой.

По совместительству А.И. Кузнецов (рис. 8) длительное время работал в Институте физиологии Академии наук СССР и в Институте экспериментальной медицины АМН СССР. С 1936 по 1951 г. он также заведовал кафедрой фармакологии Ленинградского ветеринарного института. Такое совмещение руководящих должностей было в тот период обычным явлением.

При А.И. Кузнецове на кафедре продолжали развиваться традиционные для нее научные направления: физиология и фармакология эндокринных желез; вегетативной нервной системы; сердечно-сосудистой системы, в том числе сосудистых рефлексогенных зон; проблемы наркоза; связь между биологическим действием и химическим строением веществ; эволюционная фармакология. Кроме того, появились и новые

направления: токсикология ядов животного происхождения и тетраэтилсвинца, фармакология новых отечественных препаратов.

Развитию последнего направления особенно способствовала организация на кафедре в 1948 г. собственной синтетической лаборатории. В этом состояла огромная заслуга А.И. Кузнецова, поскольку организация данной лаборатории позволила активно начать синтез и изучение новых фармакологических средств и даже их рядов. Впоследствии кафедра получила приоритет не только в нашей стране, но и в мире в создании принципиально новых фармакологических классов — антигипоксантов и актопротекторов, а также новых препаратов известных классов. Нужно отметить, что ни одна другая кафедра фармакологии в нашей стране никогда не имела и до настоящего времени не имеет собственной синтетической лаборатории.

Из работ, выполненных на традиционных направлениях исследований, следует выделить изучение аналептиков и психомоторных стимуляторов, производных фенилалкиламина, в качестве пробуждающих средств после наркоза (С.Я. Арбузов), а также выявление связей «структура — действие» в рядах алкалоидов и их производных (А.И. Кузнецов). Среди новых препаратов, изученных на кафедре, необходимо назвать синтетическую камфору (А.И. Кузнецов), платифиллин (Г.С. Гвишиани), новые антималярийные средства (П.П. Саксонов), алкалоид изотебаин (Б.Л. Консон), курареподобные препараты из отечественного растительного сырья (К.М. Коваленков), ганглиоблокатор дигидросферофизин (Е.А. Мухин), симпатомиметические амины (А.И. Кузнецов, А.Д. Панащенко, К.М. Коваленков, П.П. Саксонов, С.Я. Арбузов, Б.Л. Консон). Последние были в основном синтезированы на кафедре. Удалось выявить двухфазность во влиянии этих веществ на нервную систему — стимуляцию с последующим угнетением вследствие истощающего действия.

Особой линией работ на кафедре стало изучение токсических свойств ядов животных, а также разработка методов терапии при укусах ядовитыми змеями, каракуртом, скорпионом (А.И. Кузнецов, А.Д. Панащенко, С.Н. Асратян, Г.А. Медникян).

Большое внимание А.И. Кузнецов уделял истории кафедры, что нашло отражение в его монографиях, посвященных Н.П. Кравкову, фармакологическим работам И.П. Павлова и его школы.

А.И. Кузнецов был блестящим педагогом. Его лекции, отражавшие личный научный опыт и последние достижения фармакологии, пользовались огромной популярностью среди слушателей и преподавателей ВМА. Безупречно поставленные демонстрационные опыты, подготовке которых он уделял огромное внимание, делали содержание лекций еще более доходчивым. Стремясь приблизить фармакологию к клинике, А.И. Кузнецов демонстрировал на своих лекциях действие лекарственных веществ на больных.

А.И. Кузнецов — автор более 100 научных трудов. Под его руководством были защищены 7 докторских и 7 кандидатских диссертаций. Шесть его учеников возглавили кафедры фармакологии в медицинских и ветеринарных вузах.

После смерти А.И. Кузнецова кафедру в 1951 г. возглавил профессор Сергей Яковлевич Арбузов (1903–1978). Он руководил кафедрой с 1951 по 1956 г. и с 1960 по 1968 г. Родился С.Я. Арбузов 27 сентября 1903 г. в семье крестьянина. Трудовую деятельность начал учителем средней школы в 1920 г. В 1925 г. был призван в Красную армию, окончил военную школу, затем поступил слушателем в ВМА, которую окончил с отличием в 1933 г. После ее окончания был прикомандирован к кафедре физиологии под руководством Л.А. Орбели, затем служил старшим врачом полка, а в 1935 г. был направлен на учебу в Военно-химическую академию. В 1937 г. был назначен токсикологом лаборатории Дальневосточного военного округа. В 1940 г. начал преподавательскую деятельность на кафедре фармакологии Куйбышевской ВМА, где защитил кандидатскую диссертацию. Во время Великой Отечественной войны был армейским токсикологом на Северном и Западном фронтах. В 1944 г. его назначили преподавателем кафедры фармакологии ВМА, а в 1951 г. начальником кафедры (рис. 9). Докторскую диссертацию на тему «Пробуждающее действие аналептиков и фенилалкиламинов» защитил в 1951 г. В сентябре 1956 г. в связи с упразднением Военно-морской медицинской академии (ВММА) кафедры фармакологии обеих академий слились в одну, и ее возглавил профессор Н.В. Лазарев. С.Я. Арбузов в это время стал руководителем отдела радиобиологии Института экспериментальной медицины АМН СССР, а затем, после ухода Н.В. Лазарева из академии, вновь в 1960 г. возглавил кафедру.

К основным научным проблемам, которые разрабатывали на кафедре С.Я. Арбузов и его сотрудники, можно отнести продолжение изучения эффектов пробуждающих средств после наркоза (С.Я. Арбузов), создание и изучение новых стимуляторов ЦНС из группы симпатомиметических аминов, в частности, подробно были исследованы 12 синтезированных оригинальных фенилалкиламинов (И.И. Барышников, В.М. Куликов, Е.А. Мухин). Началась разработка препаратов на основе естественных для организма метаболитов. Так, исходя из идеи ослабления побочных эффектов психотропного стимулятора фенамина естественным витамином никотиновой кислотой был получен продукт их конденсации — препарат фенатин, подвергнутый подробному фармакологическому изучению (С.Я. Арбузов, М.М. Тучок) и внедренный в медицинскую практику. Его эффект действительно оказался более мягким, чем у фенамина, и реже сопровождался побочными явлениями. Активно оценивалась возможность использования различных лекарственных средств в анестезиологии и интенсивной терапии (П.К. Дьяченко,



Рис. 8. Кузнецов Анатолий Иванович (возглавлял кафедру в 1937–1951 гг.)

Fig. 8. Anatoly Ivanovich Kuznetsov, department head from 1937 to 1951



Рис. 9. Арбузов Сергей Яковлевич (возглавлял кафедру в 1951–1956 гг. и в 1960–1968 гг.)

Fig. 9. Sergey Yakovlevich Arbuzov, department head from 1951 to 1956 and from 1960 to 1967

В.М. Виноградов, Ю.Н. Шанин), в том числе при операциях под общим охлаждением (С.Я. Арбузов, П.К. Дьяченко, Ю.Н. Шанин и др.). В.М. Виноградов дал фармакологическую характеристику ряда новых местных анестетиков. Фармакологией пролонгаторов пенициллина занимался Е.А. Снегирев, а новым химиотерапевтическими средствами — Е.А. Мухин. Из препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему, изучались производные хинина и ганглиоблокаторы (П.П. Ганжа, Е.А. Мухин, Ю.Н. Шанин, А.Д. Панащенко).

В эти годы, включая и «лазаревский» период (1956–1959), окончательно сложилось одно из основных современных научных направлений кафедры — изыскание препаратов, повышающих работоспособность и устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям, таким как гипоксия, гипербария и гипероксия, гравитационные перегрузки и др. (В.М. Виноградов, Л.В. Пастушенков). Были проведены работы по изысканию и изучению средств профилактики радиационных поражений. Дана полная фармакологическая характеристика меркамина, цистамина и некоторых его производных (Е.А. Мухин, И.И. Барышников, В.И. Генералов, С.Ф. Фролов). Проводились также разработка средств профилактики и лечения интоксикаций боевыми отравляющими веществами (С.Ф. Фролов, Э.Г. Бердичевский, А.Е. Александрова).

С.Я. Арбузов является автором более 150 научных трудов. Сотрудники кафедры и внешние соискатели ученых степеней, выполнявшие исследования при активной помощи кафедры, защитили 5 докторских и более 20 кандидатских диссертаций.

В 1956–1959 гг. кафедрой руководил Николай Васильевич Лазарев (1895–1974) — выдающийся фармаколог, основоположник современного этапа развития отечественной промышленной токсикологии, а также ряда новых направлений в естествознании



Рис. 10. Лазарев Николай Васильевич (возглавлял кафедру в 1956–1959 гг.)

Fig. 10. Nikolai Vasilyevich Lazarev, department head from 1956 to 1959



Рис. 11. Н.В. Лазарев в фармакологической лаборатории. Фото 1950-х гг.

Fig. 11. N.V. Lazarev in the pharmacological laboratory; the photo was taken in the 1950s

и медицине, создатель крупнейшей научной школы (рис. 10). Н.В. Лазарев родился 19 ноября (2 декабря) 1895 г. в Царском Селе в семье истопника царских дворцов. В возрасте 4 лет потерял отца, воспитывался в семье сестры матери в Санкт-Петербурге. Окончил реальное училище. С 1913 г. работал железнодорожным служащим. В 1916 г., пройдя кратковременные курсы первой медицинской помощи, вступил в один из передовых полевых отрядов Красного Креста Юго-Западного фронта. Во время гражданской войны служил в Первой Конной армии в должности лекпома (помощника врача) санитарного поезда. В 1921 г. решением штаба армии был откомандирован для продолжения медицинского образования и поступил на медицинский факультет Екатеринославского университета. В 1922 г. перевелся в Киевский медицинский институт, причем сразу на 3-й курс после досдачи отдельных экзаменов, и активно включился в работу научного кружка, которым руководил известный патолог, микробиолог и радиобиолог профессор Алексей Антонинович Кронтовский (о нем см. далее). В 1925 г. по окончании института Н.В. Лазарев стал его ассистентом в отделении биологии и экспериментальной медицины Киевского рентгенологического института. В 1928 г. вернулся в Ленинград и возглавил токсикологическую группу в лаборатории завода «Красный треугольник». Вскоре заводскую лабораторию передали в Институт гигиены труда и техники безопасности, а Н.В. Лазарева назначили ее заведующим. В 1932 г. он по совместительству стал также заведующим токсикологической лаборатории Института по изучению профессиональных заболеваний, а через 2 года лаборатории были объединены под руководством Н.В. Лазарева (до 1953 г.) в составе Института гигиены труда и профессиональных заболеваний. По совместительству (с 1935 по 1941 г.) он заведовал отделом фармакологии Ленинградского научно-исследовательского

химико-фармацевтического института и кафедрой санитарно-химической защиты Ленинградского института усовершенствования врачей.

В эти годы под руководством Н.В. Лазарева чрезвычайно активно велись исследования, имеющие большое практическое значение для нормирования труда на вредных, в том числе военных, производствах. В 1936 г. Н.В. Лазареву была присуждена ученая степень доктора медицинских наук по совокупности изданных научных работ, а в 1938 г. присвоено ученое звание профессора. В 1941 г. он был призван на действительную военную службу и назначен начальником кафедры фармакологии ВММА. С этого периода началась его интенсивная деятельность в качестве педагога и ученого-фармаколога (рис. 11). В 1956 г. в связи с упразднением ВММА Н.В. Лазарев возглавил кафедру фармакологии, фармации и фармакогнозии ВМА им. С.М. Кирова. В эти годы его научные интересы были сосредоточены в основном на создании, изучении и внедрении в практику новых производных пурина и пиримидина, а также адаптогенов. В 1959 г. он перешел в Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова и до 1970 г. возглавлял экспериментальную лабораторию профилактики и терапии рака. В 1947 г. был удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР. Являлся почетным членом Чехословацкого научного медицинского общества имени Пуркинне, членом правления Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. Умер 18 июля 1974 г. [20].

Научная деятельность Н.В. Лазарева началась в Киеве под руководством профессора А.А. Кронтовского (1885–1933). Эрудиция этого ученого была огромна и охватывала разные области науки: патологию, микробиологию, физико-химическую биологию. Он считался классиком экспериментальной онкологии, внес заметный вклад и в радиобиологию. Говоря об А.А. Кронтовском,

необходимо подчеркнуть особенности его школы, творчески воспринятые Н.В. Лазаревым. К ним относились высокая принципиальность и требовательность к точности и тщательности экспериментального исследования и ясности языка, склонность к систематизации материала, стремление в частном видеть основные принципы, общие закономерности. «Первой характерной чертой личности А.А. Кронтовского, поражающей каждого... была удивительная широта научных интересов, которая сочеталась с редкой чуткостью ко всему подлинно новому, что только еще зарождалось в науке... Его эрудиция была поистине безграничной. В любом из многих вопросов, которыми он интересовался, он был осведомлен полностью...» — так писал Н.В. Лазарев о своем учителе. В этой характеристике можно найти объяснение некоторых черт его собственной личности и особенностей творчества, в первую очередь энциклопедичности знаний и новизны идей. Всестороннее образование, не прекращавшееся в течение всей жизни, изучение новых достижений естествознания, в том числе и точных наук, создали ученого с необычайно широким кругозором. Природный талант, острый критический ум, смелость в решении задач помогли Н.В. Лазареву сказать в науке свое веское слово. Он стал основоположником отечественной промышленной токсикологии как самостоятельной современной научной дисциплины, крупным теоретиком в фармакологии и создателем новых фармакологических классов и конкретных препаратов, разработчиком оригинальных направлений в онкологии, провозвестником новой науки — геоигиены (экологии). Его научная деятельность — это 45 лет неустанного и плодотворного труда.

Первые работы Н.В. Лазарева, выполненные в лаборатории А.А. Кронтовского, были связаны с изучением физико-химических свойств живых изолированных тканей в результате их кислотного набухания при гипоксии. Первый, киевский период его научной деятельности был весьма плодотворным. За 3 года он опубликовал 24 научные статьи, а в дальнейшем по накопленным за это время материалам — еще 27 работ. Ежегодное появление в иностранных (в основном немецких и французских) журналах его статей становится правилом до середины 1930-х гг., когда опустился железный занавес.

Важнейшим направлением Н.В. Лазарева научной деятельности после возвращения в Ленинград в 1928 г. стала промышленная токсикология. Он стал основоположником современного этапа развития этой науки в нашей стране и создателем знаменитой «лазаревской», «ленинградской» школы токсикологов. В 1931 г. вышла его первая монография «Бензин, как промышленный яд. Экспериментальная токсикология и патология и практические выводы для борьбы с профессиональными заболеваниями». В 1933 и 1935 гг. Н.В. Лазарев (первоначально в соавторстве с П.И. Астраханцевым) выпустил фундаментальный 2-томный справочник «Химически вредные вещества в промышленности», впоследствии в дополненном виде

7 раз переиздававшийся в нашей стране, а также в переводах за рубежом. В 1938 г. Н.В. Лазарев опубликовал один из важнейших своих трудов — «Общие основы промышленной токсикологии», главное руководство для подготовки специалистов-токсикологов.

Разрабатывая прикладные вопросы промышленной токсикологии, Н.В. Лазарев постоянно развивал теорию токсического (и не только токсического) действия на организм различных химических соединений, прежде всего неэлектролитов, к которым относятся многие известные яды, включая используемые в военной технике технические жидкости. Он пришел к выводу, что разные неэлектролиты способны вызывать наркотизирующий эффект, напоминающий действие известных ингаляционных лекарственных средств для наркоза. Интенсивные поиски взаимосвязи между физико-химическими свойствами соответствующих соединений и их биологической активностью привели к созданию единственной в своем роде классификации неэлектролитов по силе действия. По многим позициям эти разработки имеют мировой приоритет. Убедительно показав, что биологическая активность различных неэлектролитов в основном не связана с их способностью вступать в организме в химические реакции, а обусловлена таким физико-химическим свойством, как липофильность, Н.В. Лазарев предположил наличие и предсказал силу наркотизирующего действия и у химически инертных газов, очень плохо растворяющихся в воде — криптона и ксенона. В дальнейшем это было подтверждено экспериментально и в очередной раз охарактеризовало Н.В. Лазарева как одного из самых крупных теоретиков в биологии и медицине. Более того, в настоящее время ксенон широко используется как наркозное газообразное средство, не уступающее по свойствам закиси азота. В его лаборатории также был изучен и азотный наркоз. Последнее имело практическое значение для понимания расстройств, наблюдающихся при водолазных и кессонных работах, и обеспечения мер безопасности при их проведении. Позднее, уже в ВММА, Н.В. Лазарев участвовал в разработке методов предупреждения декомпрессионных расстройств и в 1945 г. выпустил книгу с их описанием «К оценке некоторых методов предупреждения декомпрессионных заболеваний» (совместно с Л.Н. Курбатовым). Результаты блестящей теоретической и экспериментальной разработки проблемы биологической активности неэлектролитов он последовательно описал в ряде монографий: «Наркотики» (1940), «Биологическое действие газов под давлением» (1941), «Неэлектролиты: опыт биолого-физико-химической их систематики» (1944), «Общее учение о наркотиках и наркозе» (1958).

Возглавив кафедру фармакологии ВММА, Н.В. Лазарев последовательно развивал направление экспериментальной терапии. Огромный кругозор, философское осмысление путей развития фармакологии в первой половине XX столетия, способность предвидеть будущее движение

науки характеризуют его поистине уникальную книгу «Эволюция фармакологии» (1947). В ней он указывал, что большинство самых ценных лекарств XX в.: антибиотики, сульфаниламиды, противопрозоидные средства, гормоны и др. — разработано не «классическими фармакологами», а представителями других наук — микробиологами, эндокринологами, биохимиками и т. д. Перечисленные средства являются самыми ценными, потому что, как подчеркивал Н.В. Лазарев, они действуют либо на причину заболевания, либо на узловое патогенетическое звено, а не на отдельные симптомы подобно другим препаратам, открытым классическими фармакологами. Отсюда следует вывод о необходимости пересмотра направлений и методов фармакологических исследований.

Н.В. Лазарев в качестве одного из важнейших направлений отмечал необходимость более активного перехода от оценки эффектов препаратов на здоровых животных к их изучению на экспериментальных моделях патологических процессов. Принципиально новым здесь является то, что он помимо моделирования на животных определенных заболеваний впервые предложил моделирование типовых патологических процессов, наблюдающихся при различных заболеваниях (воспаление, дистрофические процессы, гипоиммунные состояния и т. п.).

Характерной чертой деятельности Н.В. Лазарева было сочетание теории с практикой, постоянное стремление приложить теорию к запросам сегодняшнего дня. Так, сразу же после начала Великой Отечественной войны он с сотрудниками приступил к изысканию препаратов для повышения работоспособности. Изучались возможности использования психомоторных стимуляторов, в основном фенамина, для повышения работоспособности военнослужащих и были составлены практические рекомендации по его применению. Предлагая использование психомоторных стимуляторов, Н.В. Лазарев четко определил не только их недостатки (малая терапевтическая широта, способность вызывать бессонницу и др.), но и соотношение польза/вред в конкретной ситуации, указав на гораздо более реальные опасности боевой действительности по сравнению с возможным риском осложнений при приеме препаратов. Тогда же, в годы войны, Н.В. Лазарев приступил к изучению в качестве средств повышения работоспособности адаптогенов — препаратов другого типа действия, в частности полученных из китайского лимонника.

«Главное для успеха в науке — искать всегда принципиально новые пути. В фармакологии это переводится так: искать новые типы действия лекарств, ставить совсем новые задачи», — писал Н.В. Лазарев в 1964 г. Мировой приоритет принадлежит Н.В. Лазареву и его школе в разработке пуриновых и пиримидиновых стимуляторов регенерации и иммунитета, имеющих и военно-медицинское значение. Еще до главных открытий 1950-х гг. в молекулярной биологии он предсказал роль азотистых оснований и их производных в качестве

активаторов синтеза нуклеиновых кислот и белка. В 1947 г. Н.В. Лазарев выступил с программным докладом «Материалы к фармакологии пуриновых и пиримидиновых производных и их аналогов» на VII Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков и фармакологов. Активная работа по синтезу, отбору и изучению соответствующих соединений показала, что наиболее эффективными средствами являются производные пиримидина — метилурацил и пентоксил. Эти препараты до настоящего времени успешно используются как стимуляторы регенерации (при угнетении кроветворения, включая лучевую болезнь, трофических язв, плохо заживающих ранах, ожогах и др.), а также как неспецифические иммуностимуляторы.

Еще один препарат, созданный под руководством Н.В. Лазарева и внедренный в практику, — дибазол [18, 21], является производным бензимидазола и поэтому напоминает пуриновые основания. Было обнаружено восстановительно-активирующее действие дибазола на спинной мозг и способность повышать устойчивость организма к различным неблагоприятным воздействиям: высоким и низким температурам, гипоксии, токсичным веществам, патогенным микробам и др. Сходные данные получили ученики Н.В. Лазарева, изучавшие препараты женьшеня. В совокупности эти результаты свидетельствовали, что в основе различных феноменов адаптации лежит общий неспецифический механизм, который могут активировать разные препараты. В итоге подтвердилась гипотеза Н.В. Лазарева о возможности развития в организме при определенных условиях состояния неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) неблагоприятным воздействиям и о возможности усиления СНПС рядом фармакологических средств [21–23]. В окончательном виде он сформулировал концепцию СНПС в годы работы в ВМА [18]. Выбор пуриновых и пиримидиновых аналогов в качестве средств, обеспечивающих достижение СНПС, в очередной раз демонстрирует мощь научного предвидения Н.В. Лазарева. Ведь когда начиналась разработка концепции, еще не было известно, что в основе феноменов устойчивой адаптации лежит активация синтеза различных белков, приводящая к формированию стойкого структурного следа в органах и тканях, который и обуславливает повышение устойчивости организма к экстремальным воздействиям. Позднее ученики Н.В. Лазарева и его последователи показали активацию протеинсинтеза как ключевое звено в действии средств, вызывающих СНПС. Четко понимая, что данные средства нельзя отнести ни к одному известному фармакологическому классу, Н.В. Лазарев в 1961 г. выделил их в самостоятельный класс под названием «адаптогены». В последующие годы адаптогены очень активно изучались в самых разных направлениях, в частности, препараты элеутерококка стали применяться в Военно-морском флоте. В 1968 г. Н.В. Лазарев в одном из писем писал: «Очень долго я был в плену почтения к западной фармакологии. Только теперь...

я разобрал, что препаратов там много, а больших свежих идей в фармакологии нет. Мы можем обогнать Запад. Только у нас все наоборот: идей много, а препаратов нет. Их производство — вот проклятая задача, осложняющая мою жизнь».

Одним из первых Н.В. Лазарев сформулировал новые для того периода и важные для практической деятельности направления, заключающиеся в разработке не только химиотерапевтических противоопухолевых средств, но и нетоксичных лекарственных способов предупреждения метастазов и возникновения малигнизированных клеток. В настоящее время поиск таких препаратов среди естественных для организма соединений и их производных (ретиноидов, каротиноидов и др.) активно ведут ведущие онкологические центры всего мира. В лаборатории Н.В. Лазарева в данном направлении также были достигнуты определенные успехи. Было, в частности, установлено, что определенным антиметастатическим действием обладают адаптогены растительного происхождения (препараты женьшеня и др.) и метилурацил. Еще более эффективными эти препараты оказались как корректоры побочных эффектов цитостатических средств и лучевой терапии [20].

Последней книгой, изданной в 1966 г. по инициативе, под редакцией и при активном участии Н.В. Лазарева, стало «Введение в геоигиену». Н.В. Лазарев предстает здесь как крупный мыслитель, философ, ученый-энциклопедист, обобщивший многочисленные сведения из различных областей современной науки и одним из первых указавший на необходимость решения глобальных проблем охраны окружающей среды в рамках новой комплексной науки, названной им геоигиеной. Хотя за данной наукой в настоящее время закрепилось название «экология», это не умаляет заслуг Н.В. Лазарева как одного из ее провозвестников. «Нельзя забывать, что изменяющее природу человечество никогда не вырывается все же из-под власти законов, из-под ее влияния, хотя последнее в разные исторические эпохи выражается неодинаково... Мы никогда не имеем дело только с воздействием на природу любого, хотя бы самого мощного ее компонента, хотя бы и человечества, но всегда с взаимодействием...» — писал он.

Н.В. Лазарев был блестящим педагогом и лектором («златоустом» — по выражению одного из учеников). По его инициативе и под его редакцией было издано первое отечественное «Руководство по фармакологии» в 2-х томах (1961), к подготовке которого он привлек всех ведущих фармакологов страны. Он написал в этом руководстве 10 глав и впервые в мире включил в него раздел «Фармакология типовых патологических процессов» и главы, посвященные стимуляторам регенерации и иммунитета. Н.В. Лазарев опубликовал 325 научных работ, в том числе 20 монографий. Он основал одну из крупнейших научных школ: 30 докторов и более 110 кандидатов наук являются его прямыми учениками.

Самую большую группу учеников составляют питомцы ВММА и ВМА, среди них академик АМН СССР Л.А. Тиунов, профессора И.Д. Гадаскина, И.И. Брехман, И.Ф. Грех, М.Л. Гершанович, Н.В. Саватеев, Е.Е. Беленький, В.А. Филлов и мн. др. В лабораториях Н.В. Лазарева в разные годы работали будущие академики АМН СССР В.В. Закусов, впоследствии основатель и первый директор НИИ фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Л.Ф. Ларионов — основоположник отечественной химиотерапии в онкологии, Н.П. Напалков — впоследствии директор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Исключительно принципиальный и смелый, обладавший выраженным чувством собственного достоинства, блестящий полемист и борец по натуре, Н.В. Лазарев не получил всей полноты официального признания в нашей стране, не стал академиком, хотя как никто заслуживал этого звания. «Во-первых, он был очень талантлив, а во-вторых — творчески активен... Храм науки — строение многосложное. Различны пребывающие в нем люди... И не все они достаточно высоки, чтобы достойно оценить (или даже равнодушно терпеть) возвышенную фигуру таланта, которая невольно как бы бросает тень на их невысокость. Антипатии могут возникать даже в тех случаях, когда творческая продукция таланта никого не ущемляет. И это не инвектива. Так было» [19].

Н.В. Лазареву не всегда прощали откровенные высказывания и поступки. Например, в 1947 г. при публичном обсуждении его книги «Эволюция фармакологии» он не побоялся наголову разгромить демагогические построения преподавателя кафедры истории партии, что в те годы было беспрецедентно отважным поступком. Хотя в 1920-х — начале 1930-х гг. статьи Н.В. Лазарева регулярно печатали в зарубежных научных журналах, опустившийся затем железный занавес не позволил мировому научному сообществу ознакомиться с его наиболее выдающимися трудами. Однако в последние годы признание научных заслуг Н.В. Лазарева все более возрастает, в том числе за рубежом. В № 2 за 1992 г. одного из ведущих международных журналов *Trends in Pharmacological Sciences*, обычно публикующего новейшие достижения в фармакологии, появилась необычная для него ретроспективная статья «Николай Васильевич Лазарев, токсиколог и фармаколог, приходит из небытия» с данными о приоритетности его исследований по определению количественных взаимосвязей между строением и биологическим действием химических соединений. К началу нового столетия (тысячелетия) стало очевидным, что Н.В. Лазарев был одним из самых видных отечественных ученых XX в.

В развитие традиций Н.В. Лазарева на кафедре фармакологии ВМА продолжается изыскание средств для повышения работоспособности, адаптогенов, активаторов регенерации и иммунитета. Его идея о перспективности разработки средств, влияющих на типовые патологические процессы, воплотилась в создании нового фармакологического класса — антигипоксантов.



Рис. 12. Виноградов Василий Михайлович
(возглавлял кафедру в 1968–1987 гг.)

Fig. 12. Vasily Mikhailovich Vinogradov,
department head from 1968 to 1987

С 1968 по 1987 г. кафедру фармакологии академии возглавлял профессор Василий Михайлович Виноградов (1924–2003) — талантливый педагог и крупный ученый-фармаколог (рис. 12). Он родился в Ленинграде 28 сентября 1924 г. в семье известного впоследствии физиолога труда и проректора Ленинградского государственного университета профессора М.В. Виноградова.

После начала Великой Отечественной войны он, будучи еще школьником, был эвакуирован в г. Елабугу, а в 1942 г. встал в ряды защитников Родины и прошел боевой путь от красноармейца и курсанта военного училища до офицера-фронтовика, командира пулеметного взвода, а затем роты. Воевал в Прибалтике, Польше, Восточной Пруссии. Участвовал в освобождении Варшавы и взятии Кёнигсберга. Награжден орденами Красной звезды, Отечественной войны II степени и боевыми медалями. В 1946 г. поступил в ВМА. После ее окончания в 1951 г. служил в воздушно-десантных войсках. С 1953 г. он вернулся в академию и последовательно занимал должности адъюнкта кафедры фармакологии, ассистента, доцента и заведующего кафедрой. В 1968 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Новые пути профилактики и терапии травматического и кардиогенного шока». В 1987 г. по болезни вынужден был уйти из ВМА, но продолжал трудиться дома, выпустив несколько книг по фитотерапии и участвуя в подготовке научных и учебных изданий кафедры, вплоть до своей смерти [24].

В.М. Виноградову и его школе принадлежит мировой приоритет в создании и изучении принципиально новых классов фармакологических препаратов, исключительно перспективных для военной медицины, медицины катастроф и экстремальных состояний, а также для гражданского здравоохранения. Речь идет об антигипоксантах — средствах, защищающих организм при недостатке кислорода в клетках или нарушениях его утилизации, и актопротекторах (от *лат.* *actus* — движение) — препаратов

неистощающего типа действия, повышающих и сохраняющих физическую работоспособность организма в неблагоприятных условиях [25].

На кафедре фармакологии еще в 1960-х гг. Ф.Ю. Рачинский синтезировал такие высокоэффективные антигипоксанта, как гутимин (производное тиомочевины), а затем амтизол (производное тиадиазола). Данные препараты прошли подробное фармакологическое изучение (Л.В. Пастушенков, А.В. Пастушенков, А.Е. Александрова, И.Д. Болдина, Т.О. Басиева, В.Н. Белый). Это позволило выявить ключевое звено в их механизме действия — нормализацию энергетического обмена при недостатке кислорода в клетках или нарушениях их утилизации.

Отношение фармакологов к разработке антигипоксантов вначале было весьма осторожным, поскольку как лечебное средство при гипоксии в клинических условиях широко и с успехом использовался кислород. Однако В.М. Виноградов в пользу создания антигипоксантов выдвинул следующие аргументы: 1) кислородная терапия не всегда доступна; 2) в организме кислородный каскад имеет достаточно много уязвимых мест, в которых при наличии достаточного количества кислорода во вдыхаемом воздухе в результате различных форм патологии могут нарушаться его проникновение в кровь, доставка тканям и утилизация, — в подобных случаях кислородотерапия менее надежна, а антигипоксанта, действующие на клеточном уровне, более эффективны; 3) кислород, не утилизируемый при гипоксии и особенно в постгипоксическом периоде, в процессе энергопродукции начинает повреждать структуру мембран (как сейчас ясно, из-за активации перекисного окисления липидов); 4) антигипоксанта могут использоваться в сочетании с оксигенотерапией для усиления лечебного эффекта последней [23].

Перечисленные аргументы получили на кафедре экспериментальное подтверждение, и уже в 1972 г. на пленуме Правления Всесоюзного научного общества фармакологов разработка антигипоксантов была выдвинута в число актуальных проблем, а затем в реферативном журнале по фармакологии антигипоксантам выделена специальная рубрика.

Результаты подробного фармакологического изучения гутимина и амтизола на кафедре на основании разрешения Фармакологического комитета Минздрава СССР позволили провести их клинические испытания по широкому кругу показаний, поскольку гипоксия относится к самым распространенным типовым патологическим процессам, а изученные антигипоксанта проявили в эксперименте выраженный универсальный защитный эффект при большинстве видов гипоксии, так как действовали на кислородный каскад на последнем, решающем этапе — на уровне клеток. По итогам клинических испытаний гутимин и амтизол оказались эффективными средствами лечения дыхательной недостаточности различного генеза (А.Л. Костюченко), травматического и ожогового шока

(Н.И. Кочетыгов, К.Я. Гуревич), инсульта (С.Ф. Барсуков), инфаркта миокарда (Ю.Ю. Семиголовский), ишемической болезни сердца, ишемических аритмий (Т.В. Виноградова), слабости родовой деятельности, внутриутробной гипоксии плода (Ю.В. Цвелев, В.В. Абрамченко), послеоперационных парезов кишечника (Н.Н. Тимофеев). Выраженное защитное действие данных антигипоксантов в отношении функций и метаболизма различных органов наблюдалось при операциях на сердце (Г.А. Бояринов), почках (А.И. Куртов), трансплантации кожно-мышечных лоскутов (В.В. Кузин). Амтизол проявил несколько более высокую антигипоксическую активность и впоследствии Фармакологический комитет Минздрава СССР признал его эталонным антигипоксантом. За рубежом первые препараты с антигипоксическим действием — цитохром С и триметазидин (предуктал) — появились позднее и пока широко применяются преимущественно при ишемической болезни сердца.

Помимо изыскания традиционных антигипоксантов — средств, действующих на тканевом уровне, — на кафедре фармакологии в описываемый период были разработаны и другие препараты, которые также можно назвать антигипоксическими средствами, поскольку они в определенных ситуациях восстанавливают способность гемоглобина захватывать и транспортировать кислород, т. е. препятствуют снижению содержания кислорода в крови. К таким препаратам можно отнести ацизол (цинксоодержащее производное винилимидазола) — первый в мире эффективный антидот против отравления угарным газом (О.Ю. Урюпов).

Создание нового фармакологического класса актопротекторов на кафедре фармакологии ВМА в конце 1960-х гг. было обусловлено тем обстоятельством, что наиболее известные к тому времени средства повышения умственной и физической работоспособности — психомоторные стимуляторы (фенамин и его аналоги) — обладали существенными недостатками: истощающим типом действия, требующим достаточно продолжительного отдыха после применения и ограничивающим частоту использования препарата; трансформацией позитивного эффекта в негативный в особо осложненных условиях (дефицит кислорода, перегревание, переутомление и др.); опасными побочными явлениями (повышение артериального давления, стенокардия вплоть до инфаркта миокарда, обострение тревоги, психотические сдвиги); развитием пристрастия (наркотической зависимости). Актопротекторы были созданы в результате изыскания средств принципиально иного типа действия, повышающих работоспособность не за счет истощающей мобилизации энергетических и функциональных ресурсов организма, подобно психомоторным стимуляторам, а благодаря активации восстановительных процессов в ходе деятельности и после нее (усиление восполнения веществ — источников энергии и утилизации обменных метаболитов), а также вследствие более экономного расходования соединений — продуцентов

энергии из-за повышения эффективности энергопродуцирующих систем. Такой тип действия объясняет значительно большую безопасность актопротекторов и их высокую эффективность в указанных выше осложненных условиях, в которых психомоторные стимуляторы малоэффективны или даже влияют на работоспособность и состояние организма негативно.

Из соединений, синтезированных Ф.Ю. Рачинским на кафедре фармакологии ВМА, самая выраженная актопротекторная активность была выявлена у ряда производных 2-меркаптобензимидазола, особенно у препарата, получившего название «бемитил» (Ю.Г. Бобков, А.В. Смирнов, С.А. Воробьев, Л.А. Безяева). После всестороннего фармакологического исследования и разрешения испытаний на людях бемитил успешно прошел эти испытания в модельных и реальных осложненных условиях (большие повторные нагрузки, гипоксия, перегревание и др.) в качестве средства повышения физической работоспособности (А.Л. Зюбан, В.П. Наталенко, Т.В. Самбукова, В.Ф. Катков, Е.Б. Шустов, И.С. Морозов, А.С. Лосев, Ю.Н. Королев и др.). Затем он был разрешен для широкого применения, внедрен в промышленное производство и принят на снабжение военно-медицинской службы в качестве штатного (табельного) актопротектора (вплоть до 2003 г., когда изменилась концепция МО РФ по табельным средствам). Бемитил использовали военнослужащие в Афганистане и Чечне, ликвидаторы последствий Чернобыльской катастрофы и землетрясения в Армении, зимовщики в Антарктиде и т. п. Бемитил и другие актопротекторы, созданные на кафедре, не имеют близких аналогов, в том числе за рубежом.

В отличие от психомоторных стимуляторов с их «допинговым» истощающим действием, актопротекторы можно широко применять для восстановления работоспособности больных с самой различной патологией в случаях развития у них астенического синдрома (слабости, утомляемости, снижения работоспособности). Это было показано при неврозах, особенно неврастении (Г.Г. Незнамов, Т.В. Серебрякова), радиационных поражениях (А.М. Никифоров), лекарственных интоксикациях (Л.С. Шпиленя) и других заболеваниях и патологических состояниях. Благодаря восстановительно-экономизирующему типу действия бемитил могут практически без каких-либо ограничений использовать здоровые люди в повседневной жизни при утомлении или перед большими нагрузками.

Итоги исследований, посвященных актопротекторам, были обобщены В.М. Виноградовым и его учениками в монографии «Фармакологическая коррекция утомления» (1984). Результатом публикации стало распространение актопротекторной концепции и принятие ее широким кругом специалистов.

Следует отметить, что за многие годы испытаний и реального практического применения антигипоксантов и актопротекторов, созданных на кафедре, серьезных



Рис. 13. В.М. Виноградов (в центре) со слушателями факультета повышения квалификации. Фото 1979 г.

Fig. 13. V.M. Vinogradov (in the center) with students of the Faculty of Advanced Training; photo was taken in 1979

побочных эффектов не наблюдалось. Изредка развивались легкие аллергические реакции на бемитил, не требовавшие лечения, а также в отдельных случаях было описано раздражающее действие амтизола при быстром внутривенном введении.

Помимо разработки основных научных направлений, связанных с созданием антигипоксантов и актопротекторов, на кафедре под руководством В.М. Виноградова велось изыскание стресс-протективных средств нового типа. Актуальность данной проблемы была обусловлена тем, что наиболее известные и широко используемые препараты для профилактики и купирования стресса — бензодиазепиновые транквилизаторы (диадепам, феназепам, оксазепам и их аналоги) — вызывают многочисленные побочные эффекты (замедление скорости реакций на раздражители, ухудшение оперативной памяти, сонливость, расслабление мышц), приводящие к снижению работоспособности при умственной, психомоторной операторской и физической деятельности. Ученики В.М. Виноградова В.Ф. Катков и Е.Б. Каткова выявили и изучили стресс-протективные свойства основного представителя фармакологического класса ноотропов — пирacetama (ноотропила) — и новых соединений с ноотропной активностью, синтезированных на кафедре, в частности препарата алмид. Было установлено, что эти средства при стрессе несколько уступают бензодиазепиновым транквилизаторам по защитному действию на висцеральные системы, однако в отличие от данных транквилизаторов оказывают выраженное положительное влияние на обучаемость, воспроизведение навыков, физическую работоспособность. Ноотропные свойства алмида и ряда новых соединений подробно изучены на различных моделях, в том числе на практически очень важной модели черепно-мозговой травмы (А.Т. Гречко).

Результаты, полученные на животных, подтвердились при изучении стресс-протективного действия пирacetama и алмида на здоровых добровольцах, а у пациентов с черепно-мозговой травмой был показан четкий

лечебный эффект алмида, включающий ноотропную активность (ускорение нормализации высших психических функций).

В.М. Виноградов является одним из основоположников анестезиологии в нашей стране. При его участии была создана первая в стране кафедра анестезиологии ВМА. Опубликованные им в соавторстве с П.К. Дьяченко монографии «Основы клинической анестезиологии» (1961) и «Частная анестезиология» (1962) стали первыми руководствами для специалистов-анестезиологов и до сих пор не утратили своего значения.

В.М. Виноградов завоевал большую популярность как блестящий лектор, всегда сообщающий самые новые сведения из области лекарственной терапии, умеющий захватить аудиторию при изложении самого сложного материала (рис. 13). Учебник фармакологии, подготовленный В.М. Виноградовым и его соавторами, получил среди курсантов и слушателей академии, студентов вузов и специалистов-медиков различного профиля широкое признание и выдержал несколько изданий.

В.М. Виноградов стал автором более 260 научных трудов и 60 изобретений. Он был членом Правления Всесоюзного и Ленинградского научных обществ фармакологов, подготовил 9 докторов и 16 кандидатов наук.

С 1987 по 2000 г. кафедру возглавлял ученик В.М. Виноградова доктор медицинских наук профессор Александр Владимирович Смирнов (1948–2000). Он родился в г. Буйе Костромской области, окончил ВМА (1972) и адъюнктуру при кафедре фармакологии (1975). Последовательно занимал должности младшего и старшего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории обитаемости ВМА, затем преподавателя кафедры фармакологии. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную изысканию и изучению актопротекторов. Список его трудов включает более 350 научных работ и 30 изобретений. Он является крупным специалистом в области фармакологии энергетического и пластического обмена, особенно фармакологии актопротекторов и антигипоксантов. Подготовил 6 докторов и 17 кандидатов наук. В течение нескольких лет был заместителем председателя Фармакологического комитета Минздрава России, входил в состав Правления Российского и Санкт-Петербургского научных обществ фармакологов, был заместителем председателя двух диссертационных советов, членом ряда межведомственных проблемных комиссий и экспертных советов (рис. 14).

А.В. Смирнов занимался разработкой медикаментозных средств для военной медицины, медицины экстремальных состояний и общеклинической практики. В конце 1960-х гг. участвовал в экспериментальном изучении первых высокоэффективных актопротекторов бензимидазольного ряда (бемитил и др.) и затем подробно изучил их механизм действия, состоящий в быстро развивающейся активации синтеза различных ферментных и структурных белков [26].

Раскрытие механизма действия бемитила и его аналогов позволило изучать и использовать эти препараты не только в качестве средств повышения и восстановления работоспособности, но и ускорения и упрочения адаптации организма к влиянию гипоксии (В.Ю. Ганчо), перегреванию (А.В. Муравьев) и других экстремальных факторов, а также в качестве неспецифических лечебных восстановительно-регенераторных, реабилитационных и иммуномодулирующих препаратов с очень широким спектром применения. В эти годы бемитил был успешно экспериментально и клинически испытан при мышечных дистрофиях различного генеза (В.Г. Пустозеров, Л.А. Сайкова), токсических и вирусных поражениях печени (Ю.В. Лобзин, В.В. Гайворонская, С.В. Оковитый), ишемической болезни сердца (Е.А. Кашина, Л.Л. Бобров, С.Г. Улейчик, В.А. Смирнов), внутриутробной гипоксии плода (Г.Б. Рябинин), отравлениях фосфорорганическими инсектицидами (Р.П. Спивакова, И.В. Аксенов), черепно-мозговой травме (И.В. Зарубина, Ф.Н. Нурманбетова), патологии слухового и вестибулярного анализаторов (В.Р. Гофман, Л.А. Глазников, В.И. Дискаленко), поражении слизистой кишечника при перитоните (М.Д. Ханевич, Ю.А. Ларин), гипоиммунных состояниях с часто повторяющимися острыми респираторными вирусными инфекциями или рецидивирующей розей (В.И. Ратников, Л.И. Ратникова), гнойничковых заболеваниях кожи (Г.Н. Тарасенко), постабстинентных расстройствах при алкоголизме (П.Д. Шабанов, С.Ю. Калишевич, О.В. Гончаров, В.В. Востриков). Благодаря усилению энергопродукции в клетках, активации процессов регенерации и иммунных реакций бемитил оказался эффективным средством подготовки больных к хирургическим операциям и ускорения послеоперационной реабилитации, в частности при аортокоронарном шунтировании (В.М. Ключев, Л.А. Новиков).

В этот период на кафедре было продолжено изыскание и изучение антигипоксических средств (Б.И. Криворучко, И.В. Зарубина, М.В. Лукк, О.П. Миронова, В.В. Марышева). Очень подробно исследовано защитное действие гутими-на и особенно амтизола в головном мозге, сердце, печени, почках, скелетных мышцах при гипоксии. Такое действие выявлено по многим показателям энергетического обмена, не изученным ранее.

Под руководством А.В. Смирнова было установлено, что нормализация энергетического обмена антигипоксантами всегда ведет к нормализации свободнорадикальных процессов, а это означает, в свою очередь, предотвращение структурных и функциональных нарушений в мембранах и различных клеточных органеллах. Защитное влияние антигипоксанта на структуру клеток различных органов подтверждено при электронно-микроскопических исследованиях (А.П. Новожилова, Т.А. Брагина). Было продолжено экспериментальное изучение лечебного действия антигипоксанта на моделях различных патологических состояний, прежде всего ишемических расстройств; завершены работы, необходимые для внедрения амтизола



Рис. 14. Смирнов Александр Владимирович (возглавлял кафедру в 1988–2000 гг.)

Fig. 14. Alexander Vladimirovich Smirnov, department head from 1988 to 2000

в промышленное производство и широкую медицинскую практику. В 1990-е гг. на кафедре синтезирован ряд новых антигипоксических средств — производных триазино- и имидазоиндола (А.Б. Томчин), и начато их исследование. Лишь за три последних десятилетия XX в. сотрудники кафедры получили более 100 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

В начале 2000 г. тяжелая болезнь не позволила профессору А.В. Смирнову продолжить активную научную и педагогическую деятельность в ВМА. По приглашению начальника академии академика РАМН генерал-полковника медицинской службы Ю.Л. Шевченко возглавить кафедру в марте 2000 г. был приглашен доктор медицинских наук профессор Петр Дмитриевич Шабанов (р. 1955). П. Д. Шабанов — известный в стране и за рубежом ученый в области физиологии и фармакологии ЦНС. Его исследования посвящены выяснению механизмов памяти, подкрепления, эмоций и возможностям их управления с помощью фармакологических веществ [27]. Однако это предмет отдельной публикации, описывающей работу коллектива кафедры уже в XXI в.

Подводя итоги первых двух столетий истории кафедры фармакологии ВМА [3, 4, 14, 16, 24], можно заключить, что кафедра, по сути, стала колыбелью отечественной фармакологии, из которой вышло подавляющее большинство ее ведущих представителей и где были достигнуты наиболее впечатляющие научные результаты. Поэтому история кафедры фармакологии ВМА — это в значительной мере и история всей отечественной фармакологии. Кафедра внесла весомый вклад в обучение и воспитание многих поколений военных и гражданских врачей, а также подготовку специалистов-фармакологов и клинических фармакологов. Она и сейчас продолжает лидировать в разработке приоритетных научных направлений, перспективных как для военной медицины, так и для практического здравоохранения.

Основные публикации сотрудников кафедры фармакологии ВМА в XX в. (в хронологическом порядке)

- Кравков Н.П.: О внутривенном гедоналовом наркозе. СПб., 1910. 27 с.; Основы фармакологии: В 2 т. М., 1933.
- Аничков С.В.: Медико-санитарные основы военнo-химического дела. Л., 1933 (совм. с А.А. Лихачевым и Б.И. Предтеченским); Фармакология химиорецепторов каротидного клубочка. Л., 1962 (совм. с М.Л. Беленьким); Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Л., 1969. 238 с. (с И.С. Заводской); Учебник фармакологии. Л., 1969. 472 с.; Избирательное действие медиаторных средств. Л., 1974. 368 с.; Нейрофармакология. Л., 1982. 384 с.
- Закусов В.В.: Фармакология нервной системы. Л., 1953. 352 с.; Фармакология центральных синапсов. М., 1973. 228 с.; Клиническая фармакология. М., 1978. 608 с. (соавт. и ред.).
- Николаев М.П.: Учебник фармакологии. М., 1943, 1948; Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. М., 1941. Органопрепараты. М., 1948.
- Кузнецов А.И.: Первая помощь при медикаментозных отравлениях. Л., 1940. 111 с.; К фармакологии фенамина // Труды Военно-медицинской академии. М., 1946. Т. 1 (36). С. 187–201; Н.П. Кравков. М.: Медгиз, 1948. 74 с.
- Арбузов С.Я. Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы. Л., 1960. 270 с.; Системный нервный наркоз. Л., 1967. 224 с.
- Лазарев Н.В. Неэлектролиты. Л., 1944. 269 с.; Эволюция фармакологии. Л., 1947. 276 с.; Руководство по фармакологии. М., 1961. 611 с. (соавт. и отв. ред.).
- Виноградов В.М.: Основы клинической анестезиологии (общая анестезиология). Л., 1961. 359 с. (в соавт.); Частная анестезиология. Выбор метода обезболивания. Л., 1962. 408 с. (в соавт.); Фармакология: Учебник. Л., 1985. 515 с. (соавт. и ред.).
- Смирнов А.В.: Фармакологическая коррекция утомления. М., 1984. 208 с. (в соавт.); Фармакологические средства повышения работоспособности. Л., 1989. 41 с.; Общая фармакология. СПб., 1995. 158 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург: ВМедА, 1998. 728 с.
2. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической академии: первые 100 лет (1798–1898) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 1. С. 23–39. DOI: 10.17816/phbn321614
3. Сущинский 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.
4. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.
5. Шабанов П.Д. Патриарх советской фармакологии (к 125-летию С.В. Аничкова) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 64–72. DOI: 10.17816/RCF15364-72
6. Аничков С.В. На рубеже двух эпох. Ленинград: Лениздат, 1981. 290 с.
7. Аничков С.В., Заводская И.С. Фармакотерапия язвенной болезни. Ленинград: Медицина, 1965. 188 с.
8. Аничков С.В., Заводская И.С., Морев Е.В., и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Ленинград: Медицина, 1969. 238 с.
9. Заводская И.С., Морев Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. Москва: Медицина, 1977. 192 с.
10. Забродин О.Н. Фармакологические, иммунологические и медицинские аспекты симпатической стимуляции репаративной регенерации // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6, № 4. С. 1341–1346.
11. Забродин О.Н., Страшнов В.И. К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию от- дела фармакологии имени С.В. Аничкова) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 3. С. 43–54. DOI: 10.17816/phbn278273
12. Павлов И.П. О трофической иннервации. 1922. Полное собрание сочинений. Т. 2. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1951. С. 577–582.
13. Кузнецов А.И. Н.П. Кравков. Москва: Медгиз, 1948. 74 с.
14. Шабанов П.Д. Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2015. 256 с.
15. Шабанов П.Д. Вклад Н.П. Кравкова в развитие общей, возрастной, эволюционной и клинической фармакологии (к 150-летию со дня рождения) // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 114–125.
16. Шабанов П.Д. И.П. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 225-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/phbn321340
17. Аничков С.В., Беленький М.Л. Фармакология химиорецепторов каротидного клубочка. Ленинград: Медицина, 1962. 340 с.
18. Вершинина С.Ф., Яременко К.В. Адаптогены как потенциальные средства профилактики инфекционных заболеваний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20, № 1. С. 99–104. DOI: 10.17816/RCF20199-104
19. Аничков С.В., Гребенкина Н.А. Фармакологическая характеристика холинорецепторов центральной нервной системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1946. № 3. С. 28–31.
20. Николай Васильевич Лазарев и современная наука / под ред. А.В. Смирнова, Г.А. Софронова. Санкт-Петербург: ВМедА, 1997. 92 с.
21. Вершинина С.Ф. Золотое наследие. Санкт-Петербург: Вектор, 2014. 224 с.
22. Барнаулов О.Д. «Китайский финик», «грудная ягода» — элитное лекарственное растение древнейших азиатских традиционных медицины (сообщение второе) // Обзоры по клиниче-

ской фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 4. С. 67–74. DOI: 10.17816/RCF16467-74

23. Шабанов П.Д. Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. Акт. Речь на 2-х Лазаревских чтениях. Санкт-Петербург: ВМедА, 2002. 72 с.

24. Шабанов П.Д. Основоположник концепции антигипоксантов (памяти проф. Василия Михайловича Виноградова) // Вестник Российской военной-медицинской академии. 2004. № 1. С. 115–119.

25. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. 368 с.

26. Смирнов А.В. Фармакологические средства повышения работоспособности. Ленинград: ВМедА, 1989. 41 с.

27. Петр Дмитриевич Шабанов (к 65-летию со дня рождения) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 3. С. 181–184. DOI: 10.17816/RCF183181-184

REFERENCES

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

2. Shabanov PD. Department of pharmacology at the Imperial Medical and Surgical Academy: The first 100 years (1798–1898). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):23–39. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn321614

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

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

5. Shabanov PD. Patriarch of the Soviet pharmacology (to 125 anniversary of S.V. Anichkov). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):64–72. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15364-72

6. Anichkov SV. *Na rubezhe dvukh ehpokh*. Leningrad: Lenizdat, 1981. 290 p. (In Russ.)

7. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *Farmakoterapiya yazvennoi bolezni*. Leningrad: Meditsina, 1965. 188 p. (In Russ.)

8. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neirogennye distrofii i ikh farmakoterapiya*. Leningrad: Meditsina, 1969. 238 p. (In Russ.)

9. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *Vliyanie neirotropnykh sredstv na neirogennye porazheniya serdtsa*. Moscow: Meditsina, 1977. 192 p. (In Russ.)

10. Zabrodin ON. Farmakologicheskie, immunologicheskie i meditsinskie aspekty simpaticheskoi stimulyatsii reparatorivnoi regeneratsii. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2006;6(4):1341–1346. (In Russ.)

11. Zabrodin ON, Strashnov VI. On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, disorders, and correction in the Institute of Experimental Medicine (100th anniversary of the S.V. Anichkov department of pharmacology). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):43–54. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn278273

12. Pavlov IP. *O troficheskoi innervatsii*. 1922. *Polnoe sobranie sochinenii*. T. 2. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1951. P. 577–582. (In Russ.)

13. Kuznetsov AI. *N.P. Kravkov*. Moscow: Medgiz, 1948. 74 p. (In Russ.)

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

15. Shabanov PD. Contribution of N.P. Kravkov to development of the general, aged, evolutionary and clinical pharmacology (in memoriam to 150 years from the birth). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):114–125. (In Russ.)

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

17. Anichkov SV, Belen'kii ML. *Farmakologiya khimioresetptorov karotidnogo klubochka*. Leningrad: Meditsina, 1962. 340 p. (In Russ.)

18. Vershinina SF, Yaremenko KV. Adaptogens as potential drugs for prevention of infectious diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(1):99–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF20199-104

19. Anichkov SV, Grebenkina NA. Farmakologicheskaya kharakteristika kholinoretseptorov tsentral'noi nervnoi sistemy. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1946;(3):28–31. (In Russ.)

20. Smirnov AV, Sofronov GA, editors. *Nikolai Vasil'evich Lazarev i sovremennaya nauka*. Saint Petersburg: VMeDA, 1997. 92 p. (In Russ.)

21. Vershinina SF. *Zolotoe nasledie*. Saint Petersburg: Vektor, 2014. 224 p. (In Russ.)

22. Barnaulov OD. "Chinese date", "Lungberry" — elitist plant drug of the ancientest asiatic traditional medicines (the second report). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):67–74. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16467-74

23. Shabanov PD. *Kontseptsiya adaptogenov: istoki, sovremennoe sostoyanie, perspektivy*. Akt. Rech' na 2-kh Lazarevskikh chteniyakh. Saint Petersburg: VMeDA, 2002. 72 p. (In Russ.)

24. Shabanov PD. Osnovopolozhnik kontseptsii antigipoksantov (pamyati professora Vasiliya Mikhailovicha Vinogradova). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2004;(1):115–119. (In Russ.)

25. Zarubina IV, Shabanov PD. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. Saint Petersburg: N-L, 2004. 368 p. (In Russ.)

26. Smirnov AV. *Farmakologicheskie sredstva povysheniya rabotosposobnosti*. Leningrad: VMeDA, 1989. 41 p. (In Russ.)

27. Petr Dmitrievich Shabanov (k 65-letiyu so dnya rozhdeniya). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(3):181–184. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

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

AUTHOR INFO

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

УДК 616-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501752>

Анализ действия окситоцина на центральную нервную систему при различных путях введения

М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, И.В. Карпова, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Нерешенной проблемой на пути совершенствования фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы остается разработка и создание технологий, позволяющих лекарственным средствам преодолевать гематоэнцефалический барьер. Один из способов обхода гематоэнцефалического барьера — применение интраназального пути введения. Доставка препарата осуществляется благодаря особенностям механизма транспорта веществ.

Цель — изучить действие интраназального введения окситоцина на поведение мышей и его содержание в различных структурах мозга.

Материалы и методы. В исследовании использованы 60 беспородных мышей, разделенных на 6 групп. Первая группа мышей была интактной и не подвергалась введению окситоцина или физиологического раствора. Вторая и третья группы получали однократное внутрибрюшинное введение 20 и 300 мкл окситоцина 5 МЕ соответственно. Четвертая группа подвергалась интраназальному введению окситоцина 5 МЕ в количестве 20 мкл. Пятая группа получала 20 мкл физиологического раствора интраназально, шестая группа — 300 мкл физиологического раствора внутрибрюшинно. Поведенческие эффекты регистрировали в приподнятом крестообразном лабиринте в течение 5 мин, оценивали длительность пребывания в открытом рукаве, количество переходов между рукавами, количество свешиваний с рукавов. Затем измеряли концентрации окситоцина в обонятельной луковице, стриатуме, гипоталамусе и гиппокампе с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Интраназальное введение окситоцина вызывало у мышей изменения в поведении, в частности снижение степени тревожности (анксиолитический эффект). При измерении времени нахождения в открытых рукавах в тесте «крестообразный лабиринт» было установлено, что мыши, которым вводили окситоцин интраназально, достоверно больше времени проводили в открытых рукавах ($32,44 \pm 4,28$ с, у контрольной группы $5,66 \pm 1,96$ с), увеличивалось количество переходов между рукавами ($1,90 \pm 0,10$ с, у контрольной группы $1,10 \pm 0,10$ с) и количество свешиваний с рукавов ($8,44 \pm 1,37$, у контрольной группы $3,77 \pm 0,98$). Наблюдалось увеличение количества свешиваний с рукава после внутрибрюшинного введения 300 мкл окситоцина, что может свидетельствовать о проявлении анксиолитического действия окситоцина. Остальные группы: интраназального введения физиологического раствора, внутрибрюшинного введения физиологического раствора, внутрибрюшинного введения 20 мкл окситоцина — не показали достоверных изменений в поведении по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было обнаружено, что после введения окситоцина интраназально его содержание увеличивалось в определенных структурах мозга — гипоталамусе и гиппокампе.

Заключение. Результаты исследования указывают на потенциальную эффективность интраназального введения окситоцина в лечении заболеваний, поражающих центральную нервную систему.

Ключевые слова: окситоцин; интраназальное введение; гематоэнцефалический барьер; стратегии доставки лекарственных препаратов в ЦНС; приподнятый крестообразный лабиринт.

Как цитировать:

Литвинова М.В., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Карпова И.В., Шабанов П.Д. Анализ действия окситоцина на центральную нервную систему при различных путях введения // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 139–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501752>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501752>

Influence of oxytocin on the central nervous system by different routes of administration

Maria V. Litvinova, Illya Yu. Tissen, Andrei A. Lebedev, Evgeny R. Bychkov,
Inessa V. Karpova, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: One of the unresolved problems in improving the pharmacotherapy of central nervous system diseases is the development and creation of technologies that allow drugs to cross the blood–brain barrier. One way to bypass the blood–brain barrier is the intranasal route of administration. Drug delivery is influenced by the peculiarities of the mechanism of transport of substances.

AIM: To examine the effect of intranasal administration of oxytocin on the behavior of mice and its content in various brain structures.

MATERIALS AND METHODS: The study used 60 outbred mice divided into six groups. Group 1 were healthy and did not receive oxytocin or physiological solution, groups 2 and 3 received single injection of 20 and 300 μ L of oxytocin 5 IU intraperitoneally, respectively, group 4 was injected intranasally with 20 μ L of oxytocin 5 IU, group 5 received 20 μ L of saline intranasally, and group 6 received 300 μ L of saline intraperitoneally. Behavioral effects were recorded in the elevated plus maze for 5 min, and the duration of stay in the open arm, number of transitions between the arms, and number of hangings from the arms were assessed. The concentration of oxytocin was measured in the following structures: olfactory bulb, striatum, hypothalamus, and hippocampus using an enzyme immunoassay.

RESULTS: Intranasal administration of oxytocin causes changes in behavior in mice, particularly a decrease in the degree of anxiety (anxiolytic effect). When timing the open arms in the plus maze test, mice administered intranasal oxytocin spent more time in the arms (32.44 ± 4.28 versus the control group with 5.66 ± 1.96 s), the number of transitions between the sleeves increased (1.90 ± 0.10 s versus 1.10 ± 0.10 s in the control group), and number of hangings from the sleeves increased (8.44 ± 1.37 versus 3.77 ± 0.98 in the control group). An increase was noted in one of the indicators — number of hangings from the sleeve after intraperitoneal injection of 300 μ L of oxytocin, which may indicate the anxiolytic effect of oxytocin. The remaining groups receiving intranasal saline injection, intraperitoneal saline injection, and intraperitoneal injection of 20 μ L of oxytocin did not show significant changes in behavior compared with the control group. In addition, after intranasal administration of oxytocin, its content increased in certain brain structures, i.e., the hypothalamus and hippocampus.

CONCLUSION: The results of this study indicate the potential efficacy of intranasal administration of oxytocin in the treatment of diseases affecting the central nervous system.

Keywords: oxytocin; intranasal administration; blood–brain barrier; central nervous system drug delivery strategies; elevated plus maze.

To cite this article:

Litvinova MV, Tissen IYu, Lebedev AA, Bychkov ER, Karpova IV, Shabanov PD . Influence of oxytocin on the central nervous system by different routes of administration. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):139–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501752>

Received: 19.05.2023

Accepted: 25.05.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неврологические расстройства являются основной причиной инвалидности и второй по значимости причиной смерти в мире — на их долю приходится 16,8 % смертей во всем мире. Существует острая потребность в новых препаратах для центральной нервной системы (ЦНС). Их разработка в настоящее время затруднена из-за того, что препараты в терапевтических количествах должны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1]. Поэтому принципиально важным является совершенствование принципов фармакотерапии и коррекции нарушенных функций ГЭБ при заболеваниях нервной системы. Одним из способов обхода ГЭБ и благодаря этому лечения заболеваний ЦНС является интраназальный путь введения. За последние 10 лет значительно возрос интерес к данному методу введения как способу доставки веществ в ЦНС [2]. Доставка препарата осуществляется благодаря особенностям механизма транспорта веществ при введении — внеклеточному и внутриклеточному путям, которые позволяют миновать ГЭБ. На сегодняшний день существует множество методов для доставки фармакологических агентов через ГЭБ, однако они имеют определенные недостатки [3].

В последние несколько десятилетий острое и хроническое введение интраназального окситоцина широко использовалось в исследованиях как на животных, так и на людях для модуляции различных аспектов социального поведения и лежащих в их основе нейронных механизмов. Действия нейрпептида были связаны с эмоциональными, подкрепляющими и интравидовыми эффектами социального поведения, такие как альтруистическое поведение [4]. Показано, что окситоцин при интраназальном введении обладает большим терапевтическим потенциалом при широко распространенных психических расстройствах, характеризующихся дефицитом социального поведения, мотивации и эмоции, таких как аутизм, тревога, депрессия и шизофрения [5], и воздействует через свои рецепторы на вовлеченные области мозга [6]. Например, в контексте аутизма исследования показали, что интраназальное введение окситоцина повышает внимание к социальным сигналам [7], а также к поведенческим реакциям на социальное вознаграждение [8]. В ряде клинических исследований также выявлено улучшение социальных симптомов после длительного хронического введения окситоцина [9] у детей младшего возраста без серьезных побочных эффектов. Анализ 38 рандомизированных контролируемых исследований с использованием разовых доз интраназального окситоцина, проведенных в период с 1990 по 2010 г., также не обнаружил никаких доказательств наличия серьезных побочных эффектов при его применении [10]. Принципиальная возможность применения интраназального метода доставки была показана в исследовании, в котором вводили 6-гидроксидофамин и моделировали болезнь Паркинсона у мышей, результаты продемонстрировали возможность применения

нейротоксина для моделирования болезни при интраназальном введении [11]. В то же время работ о сравнении действия окситоцина при различных путях введения на ЦНС явно недостаточно.

Цель работы — изучить влияние окситоцина при различных путях введения на поведение мышей и определить его содержание в различных структурах мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы 60 беспородных белых мышей-самцов, которым вводили окситоцин интраназально и внутривентриально. Через 15 мин после введения оценивали поведение животных в тесте «крестообразный лабиринт» и определяли количественное содержание белка в отделах мозга методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Все животные были разделены на 6 равных по числу животных групп. Первая группа мышей была интактной и не подвергалась введению окситоцина или физиологического раствора. Вторая и третья группы получали однократное введение 20 и 300 мкл окситоцина 5 МЕ внутривентриально соответственно. Четвертая группа подвергалась интраназальному введению окситоцина 5 МЕ в количестве 20 мкл. Пятая группа получала 20 мкл физиологического раствора интраназально, шестая группа — 300 мкл физиологического раствора внутривентриально.

Поведенческий тест «крестообразный лабиринт». Беспородных мышей помещали в центр экспериментальной камеры — крестообразного лабиринта, который состоит из 4 рукавов длиной 30 см и шириной 6 см, соединенных под прямым углом. Два рукава имеют с 2 сторон стенки высотой 30 см, а 2 других открыты и освещены рассеянным искусственным светом. Лабиринт расположен на подставке высотой 40 см над уровнем пола. В течение 5 мин систематически проводили визуальную регистрацию следующих параметров: время нахождения в освещенных рукавах; количество выходов из темных рукавов в освещенные; время, которое мыши проводили на центральной площадке; количество свешиваний с открытых рукавов. Анксиолитический эффект определяли по увеличению времени нахождения в открытых рукавах и по уменьшению количества свешиваний с открытых рукавов.

Иммуноферментный анализ. Для проведения иммуноферментного анализа были выделены следующие структуры мозга: стриатум, обонятельные луковицы, гиппокамп и гипоталамус. Затем выделенные структуры гомогенизировались при помощи вибрационной криомельницы retsch. Концентрации окситоцина в различных областях мозга определяли с использованием готовой тест-системы «Набор высокочувствительного ИФА для определения окситоцина (OT)» (Cloud-Clone Corp., США) в полном соответствии с инструкцией производителя. После окончания реакции измеряли оптическую плотность при длине волны 450 нм.

Фармакологические агенты. В работе использовали окситоцин 5 МЕ/мл (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия) для введения группам мышей в следующих объемах: 50 мкл для внутрибрюшинного введения, 300 мкл для внутрибрюшинного введения и 20 мкл для интраназального введения 4-й группе мышей, физиологический раствор («Дальхимфарм», Россия) 20 мкл для интраназального введения и 300 мкл для внутрибрюшинного введения.

Статистические методы анализа. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 8.4.3 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения интактной и экспериментальной групп применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела – Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для представления полученных данных применяли такие показатели описательной статистики, как среднее арифметическое значение и ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении времени проведения в открытых рукавах в тесте «крестообразный лабиринт» было установлено, что мыши, которым вводили окситоцин интраназально, достоверно больше времени проводили в открытых

рукавах ($32,44 \pm 4,28$ с), по сравнению с контрольной группой (КГ) мышей ($5,66 \pm 1,96$ с), не получавших окситоцин и физиологический раствор ($p \leq 0,0001$), группой, которым внутрибрюшинно вводили 50 мкл ($5,50 \pm 1,94$ с) и 300 мкл окситоцина 5 МЕ ($10,50 \pm 2,76$ с, $p \leq 0,0001$), а также по сравнению с ложными интраназальными ($4,55 \pm 1,09$ с, $p \leq 0,0001$) и ложными внутрибрюшинными группами ($6,40 \pm 1,78$ с, $p \leq 0,0001$), которым вводили физиологический раствор (рис. 1). Частота переходов между рукавами у групп мышей после интраназального введения показала увеличение переходов ($1,90 \pm 0,10$ с по сравнению с $1,10 \pm 0,10$ с у КГ), по сравнению с ложно интраназальным и ложно внутрибрюшинным введениями ($1,10 \pm 0,10$ с, $p \leq 0,01$), а также с группой внутрибрюшинного введения 50 мкл ($1,30 \pm 0,15$ с, $p \leq 0,05$). Значимых различий не было обнаружено после внутрибрюшинного введения 300 мкл окситоцина ($1,50 \pm 0,22$ с) и интраназального (рис. 2). Были выявлены достоверные различия при оценке показателя частоты свешиваний с рукавов (рис. 3). У групп мышей после интраназального ($8,44 \pm 1,37$) и внутрибрюшинного ($9,10 \pm 0,83$) введения 300 мкл окситоцина 5 МЕ количество свешиваний увеличивалось по сравнению с КГ, не получавшей препарат и физиологический раствор ($3,77 \pm 0,98$, $p \leq 0,05$). Наибольшее увеличение показателя наблюдалось у мышей после внутрибрюшинного введения 300 мкл окситоцина, наблюдалось достоверное различие с мышами после ложного интраназального введения

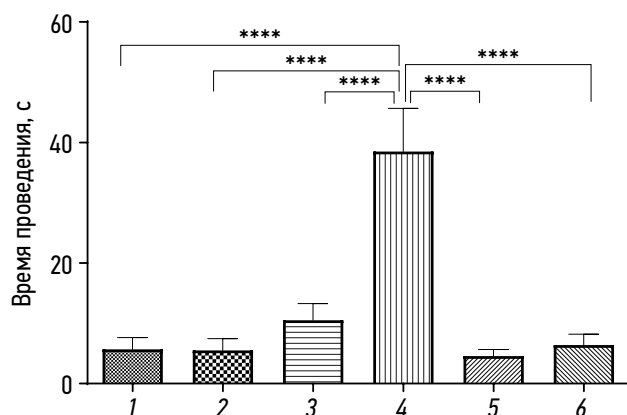


Рис. 1. Время проведения в открытых рукавах у групп мышей после введения окситоцина. 1 — интактные мыши; 2 — внутрибрюшинное введение 50 мкл окситоцина 5 МЕ; 3 — внутрибрюшинное введение 300 мкл окситоцина 5 МЕ; 4 — интраназальное введение 20 мкл окситоцина 5 МЕ; 5 — ложное интраназальное введение (интраназальное введение 20 мкл физиологического раствора); 6 — ложное внутрибрюшинное введение (внутрибрюшинное введение 300 мкл физиологического раствора). **** $p < 0,0001$

Fig. 1. Time spent in open sleeves in groups of mice administered oxytocin. Columns: 1, intact mice; 2, intraperitoneal administration of 50 mL of oxytocin 5 IU; 3, intraperitoneal administration of 300 mL of oxytocin 5 IU; 4, intranasal administration of 20 mL of oxytocin 5 IU; 5, false intranasal administration (intranasal administration of 20 mL of saline solution); 6, false intraperitoneal administration (intraperitoneal administration of 300 mL of saline solution). **** $p < 0.0001$

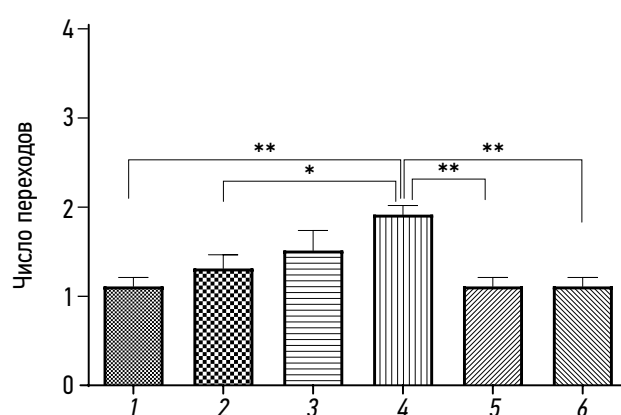


Рис. 2. Число переходов в рукава крестообразного лабиринта после введения окситоцина. 1 — интактные мыши; 2 — внутрибрюшинное введение 50 мкл окситоцина 5 МЕ; 3 — внутрибрюшинное введение 300 мкл окситоцина 5 МЕ; 4 — интраназальное введение 20 мкл окситоцина 5 МЕ; 5 — ложное интраназальное введение (интраназальное введение 20 мкл физиологического раствора); 6 — ложное внутрибрюшинное введение (внутрибрюшинное введение 300 мкл физиологического раствора). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Fig. 2. Number of transitions into the arms of the cruciform labyrinth after oxytocin administration. Columns: 1, intact mice; 2, intraperitoneal administration of 50 mL of oxytocin 5 IU; 3, intraperitoneal administration of 300 mL of oxytocin 5 IU; 4, intranasal administration of 20 mL of oxytocin 5 IU; 5, false intranasal administration (intranasal administration of 20 mL of saline solution); 6, false intraperitoneal administration (intraperitoneal administration of 300 mL of saline solution). * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

физиологического раствора ($4,60 \pm 0,85$). У групп мышей после внутрибрюшинного введения 50 мкл окситоцина ($4,80 \pm 1,17$) и ложного внутрибрюшинного введения ($5,20 \pm 1,03$) не наблюдалось значительных изменений в показателе.

Количество переходов после внутрибрюшинного введения 300 мкл окситоцина было достоверно выше по сравнению с группой мышей, получавших физиологический раствор интраназальным введением ($p \leq 0,05$). Увеличение данного показателя после интраназального введения может объясняться анксиолитическим эффектом окситоцина и повышением исследовательской активности. Внутрибрюшинное введение окситоцина 5 МЕ в объеме 300 мкл также оказало воздействие на поведение мышей.

При определении содержания окситоцина в различных областях мозга (стриатум, обонятельные луковицы, гиппокамп и гипоталамус) было обнаружено увеличение содержания окситоцина в обонятельных луковицах ($11,12 \pm 1,05$) и гипоталамусе ($12,68 \pm 2,96$), достоверное отличие содержания окситоцина наблюдалось в гиппокампе ($12,75 \pm 1,06$), по сравнению с содержанием в стриатуме ($8,03 \pm 0,79$, $p \leq 0,01$) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании поведения у животных в тесте «крестообразный лабиринт» было установлено достоверное различие в следующих показателях: время в открытых рукавах; число переходов между рукавами после интраназального введения окситоцина и всеми остальными группами мышей (КГ, группа внутрибрюшинного введения окситоцина (50 и 300 мкл), группы интраназального и внутрибрюшинного введения физиологического раствора). Только после интраназального введения окситоцина наблюдалось увеличение времени проведения в открытых рукавах и числа свешиваний с рукавов. Предпочтение открытых рукавов свидетельствует о том, что интраназально введенный окситоцин обладает анксиолитическим действием. Как правило, грызуны предпочитают темные норы и имеют естественные страхи находиться на открытых площадках и упасть с высоты. В ходе исследования после введения окситоцина мыши предпочитали открытые рукава и имели повышенную исследовательскую активность, что связано с анксиолитическим действием окситоцина. Число свешивания с рукавов увеличивалось только после интраназального (20 мкл) и внутрибрюшинного введения (300 мкл) окситоцина по сравнению со всеми остальными группами, что может быть связано с увеличением исследовательской активности мышей и уменьшением тревожности. Таким образом, увеличение частоты посещения открытых рукавов, активное исследование, свешивание с открытых рукавов позволяют предположить, что окситоцин приводил к снижению уровня тревожности.

При исследовании содержания окситоцина в различных структурах мозга было установлено достоверное

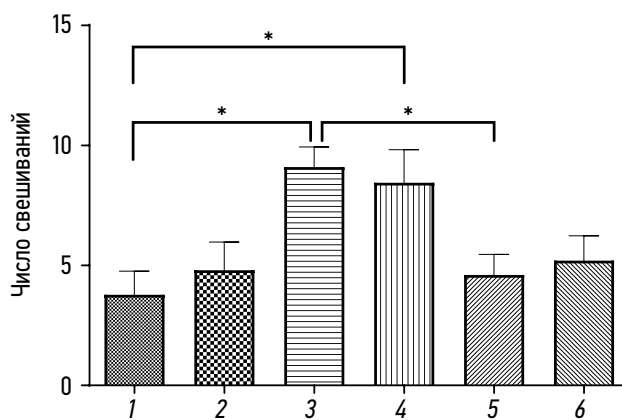


Рис. 3. Число свешиваний с открытых рукавов после введения окситоцина. 1 — интактные мыши; 2 — внутрибрюшинное введение 50 мкл окситоцина 5 МЕ; 3 — внутрибрюшинное введение 300 мкл окситоцина 5 МЕ; 4 — интраназальное введение 20 мкл окситоцина 5 МЕ; 5 — ложное интраназальное введение (интраназальное введение 20 мкл физиологического раствора); 6 — ложное внутрибрюшинное введение (внутрибрюшинное введение 300 мкл физиологического раствора). * $p < 0,05$

Fig. 3. Number of overhangs from open sleeves after oxytocin administration. Columns: 1, intact mice; 2, intraperitoneal administration of 50 mL of oxytocin 5 IU; 3, intraperitoneal administration of 300 mL of oxytocin 5 IU; 4, intranasal administration of 20 mL of oxytocin 5 IU; 5, false intranasal administration (intranasal administration of 20 mL of saline solution); 6, false intraperitoneal administration (intraperitoneal administration of 300 mL of saline solution). * $p < 0.05$

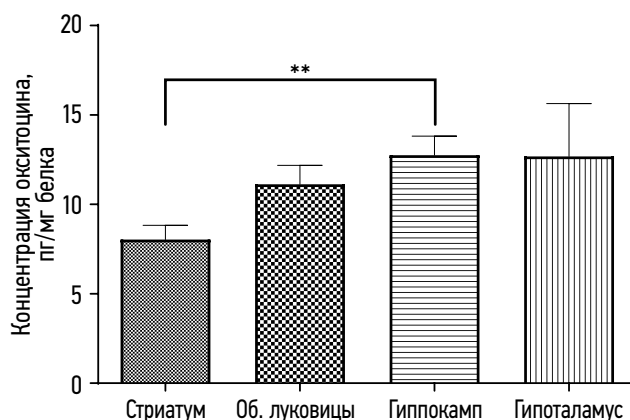


Рис. 4. Концентрация окситоцина в различных структурах мозга после интраназального введения окситоцина (пг/мг). ** $p \leq 0,001$

Fig. 4. Concentration of oxytocin in various brain structures after intranasal administration of oxytocin (pg/mg). ** $p \leq 0.001$. Abbreviation: Об. луковицы — olfactory bulbs

повышение содержание окситоцина в гиппокампе, что свидетельствует о доставке окситоцина в мозг после интраназального введения. Определить причину различного содержания окситоцина в гиппокампе, гипоталамусе, обонятельных луковицах и стриатуме после интраназального введения могут только дополнительные исследования. Таким образом, интраназальный метод введения может стать многообещающим способом для доставки

веществ в ЦНС. Некоторые вещества, в том числе окситоцин, могут проникать через ГЭБ в разной степени в различные части мозга. Среди возможных причин различий в проницаемости можно назвать наличие отличающихся транспортных механизмов и рецепторов в разных структурах мозга и меньшую плотность экспрессии окситоциновых рецепторов в стриатуме по сравнению с гиппокампом. В данном случае возможно, что интраназальное введение окситоцина значительно повысило его концентрацию в гиппокампе, который имеет большее количество окситоциновых рецепторов по сравнению со стриатумом. Интраназально вводимый грызунам окситоцин накапливается в таких областях мозга, как миндалевидное тело и гиппокамп [12], или увеличивает концентрацию в областях с рецептором окситоцина с использованием методов микродиализа [12]. Показана активация у мышей областей гиппокампа и переднего мозга, характеризующихся высокой плотностью рецепторов окситоцина после интраназального введения [13]. Различное содержание окситоцина в разных структурах мозга связано с различной реакцией, на что могут влиять и моноаминэргические системы [14]. Однако точнее определить причину различного содержания окситоцина после интраназального введения могут только дополнительные исследования.

Механизмы, с помощью которых интраназальное введение окситоцина вызывает функциональный эффект, все еще являются предметом дискуссий, особенно с учетом того, что в дополнение к их прямому действию на мозг появляется все больше данных, предполагающих потенциальное влияние через другие периферически опосредованные пути [15]. Интраназально вводимый окситоцин может вызывать функциональные эффекты путем прямого проникновения в мозг [16] и проникать в периферическое кровообращение через кровеносные сосуды в полости носа. Таким образом, потенциально существует множество путей, посредством которых интраназальное введение нейропептида может вызывать функциональные эффекты. Основные пути интраназального введения окситоцина и центральных его эффектов: 1) прямое проникновение в головной мозг из задней части носа через обонятельный и тройничный нервы; 2) не прямое проникновение в мозг из периферического кровообращения через связывание с рецептором конечных продуктов усиленного гликолиза; 3) не прямая мозговая модуляция периферического окситоцина через блуждающий нерв путем воздействия на рецепторы в периферических органах (сердце и желудочно-кишечный тракт). Интраназальное введение окситоцина может вызывать функциональные эффекты, влияя на активность в обширных стволовых, лимбических и кортикальных областях после периферически опосредованной стимуляции блуждающего нерва и/или вызывая эндогенное высвобождение пептидов в головном мозге [17]. Ваготомия дает возможность причинно изолировать вагус-зависимые эффекты окситоцина. Исследования на животных показали, например, что

ингибирующее действие окситоцина, вводимого периферически (внутривенно и внутрибрюшинно), на самостоятельный прием метамфетамина, его восстановление и прием пищи можно предотвратить с помощью ваготомии [18]. Показано, что окситоцин опосредует парасимпатические и симпатические реакции, включая частоту сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма [19].

Дальнейшее косвенное подтверждение периферически опосредованных эффектов окситоцина было получено из растущего числа исследований, сообщающих о функциональных эффектах, когда вещество вводят другими периферическими путями, которые, в отличие от интраназального пути, не допускают прямого проникновения в мозг (т. е. внутривенное, внутрибрюшинное введение). Например, высокие дозы окситоцина при внутрибрюшинном введении меняли социальное поведение мышей, хотя результаты менее последовательны и в некоторых отношениях различаются по сравнению с центральным введением [20]. Показано, что у людей пероральное введение окситоцина повышает внимание к социальным стимулам [21], внутривенное улучшает социальное поведение аутичных людей. Перорально введенный окситоцин может усиливать как возбуждение, так и связанные с ним нейронные реакции в системе вознаграждения и миндалевидном теле в ответ на предъявление фотографии с выражающим эмоцию лицом, при этом усиленные ответы в системе вознаграждения частично опосредованы повышением концентрации окситоцина в крови [22]. Однако эти результаты отличались от эффектов от интраназального введения той же дозы, при которой реакции миндалевидного тела и возбуждение были снижены и никаких эффектов в системе вознаграждения не наблюдалось [23].

Были проведены прямые сравнения стратегий для определения вклада различных путей в функциональные эффекты окситоцина. Выводы на животных моделях несколько противоречивы. У крыс, например, концентрации окситоцина в головном мозге были намного выше после интраназального введения по сравнению с внутривенным введением, при этом больше 95 % окситоцина в головной мозг проникало непосредственно из носовой полости. Напротив, концентрации в крови были намного выше после внутривенного введения по сравнению с интраназальным введением, но только интраназальное введение окситоцина вызывало анксиолитический эффект за счет снижения концентрации кортикостерона [23]. Это говорит о том, что анксиолитический эффект интраназально введенного окситоцина был обусловлен только прямым проникновением в мозг через пути обонятельного и тройничного нервов. С другой стороны, в исследовании, сравнивавшем прямое центральное (внутрижелудочковое введение 1–10 мкг) и периферическое (внутрибрюшинное 3–30 мг/кг) введение, были выявлены схожие дозозависимые эффекты окситоцина на увеличение количества

пробежек в тесте условного избегания. Кроме того, анксиолитические эффекты введения окситоцина могут быть заблокированы антагонистами рецепторов, действующими на центральном, но не на периферическом уровне, что подтверждает мнение о том, что периферически вводимый окситоцин проникает через ГЭБ и оказывает такое же воздействие на мозг, как и внутривенное введение. В том же исследовании показано наличие специфических путей воздействия окситоцина на примере изучения приподнятого крестообразного лабиринта (только интрацеребровентрикулярно) [24]. В другом исследовании были выявлены противоположное воздействие интрацеребровентрикулярного и внутрибрюшинного путей введения окситоцина на поведение, связанное со стрессом [20].

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследования, изучающие периферический путь введения (внутривенный, внутрибрюшинный и пероральный), в сравнении с центральным или интраназальным демонстрируют как сходные, так и различные функциональные эффекты. Введение вещества (например, интраназальный) вызывает его прямое проникновение в головной мозг и не прямые (за счет увеличения периферических концентраций либо через ГЭБ в мозг, либо через стимуляцию блуждающего нерва) эффекты. В целом на сегодняшний день результаты исследований по сравнению различных путей введения, проводимых как на животных, так и на людях, позволяют предположить, что функциональные эффекты могут быть схожими, но также могут демонстрировать некоторую зависимость от пути и в некоторых случаях даже вызывать противоположные эффекты. Необходимо учитывать это при интерпретации эффектов, вызванных интраназальным введением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pardridge W.M. A historical review of brain drug delivery // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, No. 6. ID 1283. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061283
2. Crowe T.P., Hsu W.H. Evaluation of Recent intranasal drug delivery systems to the central nervous system // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, No. 3. ID629. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030629
3. Литвинова М.В., Трофимов А.Н., Шабанов П.Д., и др. Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия. Часть 2. Современные способы доставки фармакологических агентов в центральную нервную систему // *Формулы Фармации*. 2022. Т. 4, № 3. С. 82–96. DOI: 10.17816/phf120109
4. Rae M., Lemos Duarte M., Gomes I., et al. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects // *Br J Pharmacol*. 2022. Vol. 179, No. 8. P. 1544–1564. DOI: 10.1111/bph.15481

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (2022–2025 гг.) FGWG-2022-0004 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

5. Kendrick K.M., Guastella A.J., Becker B. Overview of human oxytocin research. Behavioral pharmacology of neuropeptides: Oxytocin. Current topics in behavioral neurosciences. Vol 35 / R. Hurlmann, V. Grinevich, editors. Springer, Cham. 2017. P. 321–348. DOI: 10.1007/7854_2017_19
6. Jiang X., Ma X., Geng Y., et al. Intrinsic, dynamic and effective connectivity among large-scale brain networks modulated by oxytocin // *Neuroimage*. 2021. Vol. 227. ID 117668. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117668
7. Le J., Kou J., Zhao W., et al. Oxytocin biases eye-gaze to dynamic and static social images and the eyes of fearful faces: associations with trait autism // *Transl Psychiatry*. 2020. Vol. 10, No. 1. ID 142. DOI: 10.1038/s41398-020-0830-x
8. Kruppa J.A., Gossen A., Oberwelland Weiß E., et al. Neural modulation of social reinforcement learning by intranasal oxytocin in male adults with high-functioning autism spectrum disorder: a randomized

trial // *Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 44, No. 4. P. 749–756. DOI: 10.1038/s41386-018-0258-7

9. Le J., Zhang L., Zhao W., et al. Infrequent intranasal oxytocin followed by positive social interaction improves symptoms in autistic children: A pilot randomized clinical trial // *Psychother Psychosom*. 2022. Vol. 91, No. 5. P. 335–347. DOI: 10.1159/000524543

10. MacDonald E., Dadds M.R., Brennan J.L., et al. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research // *Psychoneuroendocrinology*. 2011. Vol. 36, No. 8. P. 1114–1126. DOI: 10.1016/j.psyeuen.2011.02.015

11. Литвинова М.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., и др. Применение интраназального пути введения для доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022. Т. 20, № 3. С. 281–288. DOI: 10.17816/RCF203281-288

12. Beard R., Singh N., Grundschober C., et al. High-yielding 18F radiosynthesis of a novel oxytocin receptor tracer, a probe for nose-to-brain oxytocin uptake in vivo // *Chem Commun (Camb)*. 2018. Vol. 54, No. 58. P. 8120–8123. DOI: 10.1039/c8cc01400k

13. Galbusera A., De Felice A., Girardi S., et al. Intranasal oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates // *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42, No. 7. P. 1420–1434. DOI: 10.1038/npp.2016.283

14. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Марышева В.В., и др. Влияние окситоцина на уровень и обмен моноаминов в мозге изолированных мышей высоко- и низкоагрессивных линий // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 2. С. 23–30. DOI: 10.17816/RCF15223-30

15. Kou J., Lan C., Zhang Y., et al. In the nose or on the tongue? Contrasting motivational effects of oral and intranasal oxytocin on arousal and reward during social processing // *Transl Psychiatry*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID94. DOI: 10.1038/s41398-021-01241-w

16. Bharadwaj V.N., Tzabazis A.Z., Klukinov M., et al. Intranasal administration for pain: oxytocin and other polypeptides // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 7. ID 1088. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071088

17. Zhu S., Qing Y., Zhang Y., et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation increases eye-gaze on salient facial features and oxytocin release // *Psychophysiology*. 2022. Vol. 59, No. 11. ID e14107. DOI: 10.1111/psyp.14107

18. Everett N.A., Turner A.J., Costa P.A., et al. The vagus nerve mediates the suppressing effects of peripherally administered oxytocin on methamphetamine self-administration and seeking in rats // *Neuropsychopharmacology*. 2021. Vol. 46, No. 2. P. 297–304. DOI: 10.1038/s41386-020-0719-7

19. 19-Martins D., Davies C., De Micheli A., et al. Intranasal oxytocin increases heart-rate variability in men at clinical high risk for psychosis: a proof-of-concept study // *Transl Psychiatry*. 2020. Vol. 10, No. 1. ID227. DOI: 10.1038/s41398-020-00890-7

20. Sakamoto T., Sugimoto S., Uekita T. Effects of intraperitoneal and intracerebroventricular injections of oxytocin on social and emotional behaviors in pubertal male mice // *Physiol Behav*. 2019. Vol. 212. ID112701. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.112701

21. Zhuang Q., Zheng X., Yao S., et al. Oral administration of oxytocin, like intranasal administration, decreases top-down social attention // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022. Vol. 25, No. 11. P. 912–923. DOI: 10.1093/ijnp/pyac059

22. Kou J., Zhang Y., Zhou F., et al. A randomized trial shows dose-frequency and genotype may determine the therapeutic efficacy of intranasal oxytocin // *Psychol Med*. 2022. Vol. 52, No. 10. P. 1959–1968. DOI: 10.1017/S0033291720003803

23. Tanaka A., Furubayashi T., Arai M., et al. Delivery of oxytocin to the brain for the treatment of autism spectrum disorder by nasal application // *Mol Pharm*. 2018. Vol. 15, No. 3. P. 1105–1111. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00991

24. Ring R.H., Malberg J.E., Potestio L., et al. Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implications // *Psychopharmacology (Berl)*. 2006. Vol. 185, No. 2. P. 218–225. DOI: 10.1007/s00213-005-0293-z

REFERENCES

1. Pardridge WM. A historical review of brain drug delivery. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1283. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061283
2. Crowe TP, Hsu WH. Evaluation of Recent intranasal drug delivery systems to the central nervous system. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):629. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030629
3. Litvinova MV, Trofimov AN, Shabanov PD, et al. Molecular mechanisms of transport of substances across the blood-brain barrier as targets for pharmacological action. Part 2. Modern methods of delivery of pharmacological agents to the central nervous system. *Pharmacy Formulas*. 2022;4(3):82–96. (In Russ.) DOI: 10.17816/phf120109
4. Rae M, Lemos Duarte M, Gomes I, et al. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. *Br J Pharmacol*. 2022;179(8):1544–1564. DOI: 10.1111/bph.15481
5. Kendrick KM, Guastella AJ, Becker B. Overview of human oxytocin research. Hurlmann R, Grinevich V, editors. *Behavioral pharmacology of neuropeptides: Oxytocin. current topics in behavioral neurosciences*. Vol 35. Springer, Cham. 2017. P. 321–348. DOI: 10.1007/7854_2017_19

6. Jiang X, Ma X, Geng Y, et al. Intrinsic, dynamic and effective connectivity among large-scale brain networks modulated by oxytocin. *Neuroimage*. 2021;227:117668. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117668
7. Le J, Kou J, Zhao W, et al. Oxytocin biases eye-gaze to dynamic and static social images and the eyes of fearful faces: associations with trait autism. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):142. DOI: 10.1038/s41398-020-0830-x
8. Kruppa JA, Gossen A, Oberwelland Weiß E, et al. Neural modulation of social reinforcement learning by intranasal oxytocin in male adults with high-functioning autism spectrum disorder: a randomized trial. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(4):749–756. DOI: 10.1038/s41386-018-0258-7
9. Le J, Zhang L, Zhao W, et al. Infrequent intranasal oxytocin followed by positive social interaction improves symptoms in autistic children: A pilot randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):335–347. DOI: 10.1159/000524543
10. MacDonald E, Dadds MR, Brennan JL, et al. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in hu-

man research. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1114–1126. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.02.015

11. Litvinova MV, Bychkov ER, Lebedev AA, et al. Application of the intranasal road of administration for delivery of drugs to the central nervous system. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(3):281–288. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF203281–288

12. Beard R, Singh N, Grundschober C, et al. High-yielding ¹⁸F radiosynthesis of a novel oxytocin receptor tracer, a probe for nose-to-brain oxytocin uptake in vivo. *Chem Commun (Camb)*. 2018;54(58):8120–8123. DOI: 10.1039/c8cc01400k

13. Galbusera A, De Felice A, Girardi S, et al. Intranasal oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(7):1420–1434. DOI: 10.1038/npp.2016.283

14. Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. The effect of oxytocin on the level and monoamines turnover in the brain of isolated mice of high and low-aggressive lines. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):23–30. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15223–30

15. Kou J, Lan C, Zhang Y, et al. In the nose or on the tongue? Contrasting motivational effects of oral and intranasal oxytocin on arousal and reward during social processing. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):94. DOI: 10.1038/s41398-021-01241-w

16. Bharadwaj VN, Tzabazis AZ, Klukinov M, et al. Intranasal administration for pain: oxytocin and other polypeptides. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1088. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071088

17. Zhu S, Qing Y, Zhang Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation increases eye-gaze on salient facial fea-

tures and oxytocin release. *Psychophysiology*. 2022;59(11):e14107. DOI: 10.1111/psyp.14107

18. Everett NA, Turner AJ, Costa PA, et al. The vagus nerve mediates the suppressing effects of peripherally administered oxytocin on methamphetamine self-administration and seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(2):297–304. DOI: 10.1038/s41386-020-0719-7

19. Martins D, Davies C, De Micheli A, et al. Intranasal oxytocin increases heart-rate variability in men at clinical high risk for psychosis: a proof-of-concept study. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):227. DOI: 10.1038/s41398-020-00890-7

20. Sakamoto T, Sugimoto S, Uekita T. Effects of intraperitoneal and intracerebroventricular injections of oxytocin on social and emotional behaviors in pubertal male mice. *Physiol Behav*. 2019;212:112701. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.112701

21. Zhuang Q, Zheng X, Yao S, et al. Oral administration of oxytocin, like intranasal administration, decreases top-down social attention. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(11):912–923. DOI: 10.1093/ijnp/pyac059

22. Kou J, Zhang Y, Zhou F, et al. A randomized trial shows dose-frequency and genotype may determine the therapeutic efficacy of intranasal oxytocin. *Psychol Med*. 2022;52(10):1959–1968. DOI: 10.1017/S0033291720003803

23. Tanaka A, Furubayashi T, Arai M, et al. Delivery of oxytocin to the brain for the treatment of autism spectrum disorder by nasal application. *Mol Pharm*. 2018;15(3):1105–1111. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00991

24. Ring RH, Malberg JE, Potestio L, et al. Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implications. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(2):218–225. DOI: 10.1007/s00213-005-0293-z

ОБ АВТОРАХ

***Мария Владимировна Литвинова**, аспирант отдела нейрофармакологии РАМН им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины; адрес: ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, 197022, Россия; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Илья Юрьевич Тиссен, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; bychkov@mail.ru

Инеcса Владимировна Карпова, д-р биол. наук, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

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

AUTHORS' INFO

***Maria V. Litvinova**, post-graduate student, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Illya Yu. Tissen, Cand. Sci. (Biol.), senior research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@gmail.com

Andrei A. Lebedev, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Evgeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Biol.), senior researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Inessa V. Karpova, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), senior researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.43

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501755>

Оригинальное исследование

Влияние экстракта *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением

Я.Г. Разуваева, Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева

Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Улан-Удэ, Россия

Актуальность. Горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet) — многолетнее травянистое растение семейства *Crassulaceae*, широко используемое в народной медицине в свежем виде, а также в форме отвара при эпилепсии и как успокаивающее средство при нервных расстройствах.

Цель работы — определение влияния экстракта сухого *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 82 крысах линии Вистар. Влияние экстракта сухого *O. spinosa* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг на поведение животных оценивали в тестах «гипофагия» и Т-образный лабиринт.

Результаты. На фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг количество животных, принимавших корм в тесте «гипофагия», было в 1,6 и 1,8 раза больше, чем в контрольной группе; объем корма превышал на 94 и 78 % соответственно показатель у животных контрольной группы. Условный рефлекс сформировался у 100 % животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг. На фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг и препарата сравнения условный рефлекс сформировался у 63 и 71 % животных соответственно, что в 2 раза выше, чем в контрольной группе.

Заключение. Экстракт сухой *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг положительно влияет на снижение уровня тревожности, способствует повышению ориентировочно-исследовательской активности и тем самым ускоряет выработку условного рефлекса у крыс.

Ключевые слова: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet; экстракт сухой, гипофагия; условный рефлекс с положительным подкреплением; белые крысы.

Как цитировать:

Разуваева Я.Г., Баяндуева Е.А., Торопова А.А., Николаева И.Г. Влияние экстракта *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501755>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501755>

Original Study Article

Effect of *Orostachys spinosa* dry extract on white rat behavior in tests with positive reinforcement

Yanina G. Razuvaeva, Yelena A. Bayandueva, Anyuta A. Toropova, Irina G. Nikolaeva

Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, Russia

BACKGROUND: Mining grate prickly (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet) is a perennial herb of the Crassulaceae family that is widely used in folk medicine fresh as a decoction for epilepsy and sedative for nervous disorders.

AIM: To examine the effect of *O. spinosa* dry extract on the white rat behavior in tests with positive reinforcement.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were conducted on 82 Wistar rats. The *O. spinosa* dry extract effects at doses of 50, 100, and 200 mg/kg on animal behavior were assessed in the hypophagy and T-maze tests.

RESULTS: Following the introduction of *O. spinosa* extract at doses of 100 and 200 mg/kg, the number of animals fed in the hypophagy test was 1.6 and 1.8 times greater than that in the control, and the feed volume exceeded by 94% and 78%, respectively, the indicator in the control group. On day 4 of training, a conditioned reflex was observed in 100% of the animals treated with 200 mg/kg *O. spinosa* extract. Following the administration of the *O. spinosa* extract at a dose of 100 mg/kg and the reference drug, a conditioned reflex was observed in 63% and 71% of the animals, respectively, which was 2.0 times higher than that in the control group.

CONCLUSION: The 100 and 200 mg/kg *O. spinosa* dry extracts positively affected the removal of the anxiety level, promoted an increase in orienting–exploratory activity, and thereby accelerated the development of a conditioned reflex in white rats.

Keywords: *Orostachys spinosa* (L.) Sweet; dry extract; hypophagia; conditioned reflex with positive reinforcement; white rats.

To cite this article:

Razuvaeva YaG, Bayandueva YeA, Toropova AA, Nikolaeva IG. Effect of *Orostachys spinosa* dry extract on white rat behavior in tests with positive reinforcement. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):149–155. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501755>

Received: 05.04.2023

Accepted: 20.05.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (L.) Sweet) — многолетнее травянистое растение семейства *Crassulaceae*, широко используемый в народной медицине в свежем виде, а также в форме отвара при эпилепсии и как успокаивающее средство при нервных расстройствах [1, 2]. В надземной части растения с помощью качественных реакций определены аминокислоты, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, полисахариды [3], идентифицированы жирные кислоты, фитостерины и алканы [4]. По данным ранее проведенных исследований, экстракт жидкий, полученный из надземной части *O. spinosa*, снижает у животных уровень тревожности, повышает исследовательскую активность, улучшает выработку и сохранность условной реакции с отрицательным подкреплением [5, 6], а также проявляет антигипоксическое и стресс-протективное действия [7, 8].

На основании вышеприведенных данных из надземной части *O. spinosa* было разработано новое средство в виде экстракта сухого, отличающегося постоянством состава, способ получения которого закреплен патентом РФ [9].

Цель работы — определение влияния экстракта сухого *Orostachys spinosa* на поведение белых крыс в тестах с положительным подкреплением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 82 крысах линии Вистар обоего пола массой 200–240 г. Содержание животных и проведение экспериментов соответствовало «Правилам лабораторной практики» и Приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные были распределены по группам случайно. Эксперименты проведены в соответствии с действующими требованиями, изложенными в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [10].

Экстракт сухой из надземной части *O. spinosa* получен путем последовательной 3-кратной экстракции измельченного сырья 10 % этиловым спиртом при температуре 60 °С при соотношении растительного материала и экстрагента 1 : 12, с последующей фильтрацией, упариванием и вакуумной сушкой. Стандартизация экстракта осуществляется по содержанию суммы свободных аминокислот в пересчете на глутаминовую кислоту, которых должно быть не менее 3 %. Экстракт сухой в дозах 50, 100 и 200 мг/кг в форме водного раствора вводили внутривентрикулярно животным опытных групп в течение 14 дней до начала экспериментов. В качестве препарата сравнения использовали экстракт *Ginkgo biloba* в дозе 100 мг/кг, который вводили по аналогичной схеме с исследуемым экстрактом.

В первой серии экспериментов исследовали влияние экстракта сухого *O. spinosa* на поведение животных в тесте «гипофагия». Данный метод базируется на сниженном

потреблении пищи животными в ответ на помещение их в незнакомые условия. На фоне 48-часовой пищевой депривации животных помещали в установку площадью 50 × 50 см, в центре которой находился корм [11]. В течение 5 мин фиксировали следующие показатели: количество в группе животных, принимавших корм; латентный период движения в установке; продолжительность приема и объем съеденного корма.

Во второй серии экспериментов исследовали влияние экстракта *O. spinosa* на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте. Положительным подкреплением служил корм животных, в связи с этим перед экспериментом животные также подвергались 48-часовой пищевой депривации. В течение 4 дней животных помещали в Т-образный лабиринт и ежедневно регистрировали следующие параметры: латентный период (время от момента посадки в стартовый рукав до выхода из него); время реакции (время между выходом из стартового рукава и взятием пищи); число выполненных реакций (число случаев, когда животное находило подкрепление в течение 180 с тестирования); число ошибок (число заходов в противоположный «подкрепляемому» отсек); число животных с выработанным рефлексом (критерием выработки рефлекса служили 5 безошибочных пробежек подряд).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Достоверность различий между контрольной и опытными группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для сравнения количества животных, принимавших корм и с выработанным условным рефлексом, в контрольной и опытных группах применяли критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из полученных данных видно, что животные, получавшие экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, быстрее адаптируются в незнакомой среде, о чем свидетельствует укорочение латентного периода в тесте «гипофагия» в сравнении с контрольной группой (КГ) (табл. 1). На фоне введения экстракта *O. spinosa* в указанных дозах количество животных, принимавших корм, было соответственно больше в 1,6 и 1,8 раза, чем в КГ. Продолжительность приема пищи у животных опытных групп была соответственно больше на 20 и 25 %, чем в КГ; объем принятой пищи соответственно превышал на 94 и 78 % данный показатель у животных КГ.

Результаты тестирования животных в Т-образном лабиринте показали (рис. 1), что у животных, получавших экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг и препарат сравнения, латентный период, начиная с 3-х суток исследования, был ниже, чем в КГ. Наиболее значимое

Таблица 1. Влияние экстракта *O. spinosa* на поведение крыс линии Вистар в тесте «гипофагия»

Table 1. Effects of *O. spinosa* extract on the behavior of Wistar rats in the hypophagia test

Показатели	Контроль	Экстракт сухой <i>O. spinosa</i>		
		50 мг/кг	100 мг/кг	200 мг/кг
Количество животных, принимавших корм / в группе	5/10	6/10	9/10*	8/10
Латентный период, с	49,0 ± 3,50	46,5 ± 9,50	45,4 ± 11,93	44,6 ± 5,79
Продолжительность приема кормв, с	182,9 ± 20,30	204,9 ± 12,46	220,2 ± 18,03	227,9 ± 8,82*
Объем принятого корма, г/100 г массы животного	0,50 ± 0,11	0,69 ± 0,07	0,97 ± 0,08*	0,89 ± 0,08*

Примечание: * — различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Влияние экстракта *O. spinosa* на количество животных с выработанным рефлексом в Т-образном лабиринте

Table 2. Effects of *O. spinosa* extract on the number of animals with a trained reflex in the T-maze

Группы животных	Количество животных с выработанным рефлексом / количество животных в группе			
Контрольная (H ₂ O)	0/14	0/14	0/14	4/14
Экстракт сухой <i>O. spinosa</i> , 50 мг/кг	0/14	0/14	0/14	4/14
Экстракт сухой <i>O. spinosa</i> , 100 мг/кг	0/16	2/16	3/16	10/16*
Экстракт сухой <i>O. spinosa</i> , 200 мг/кг	0/14	1/14	6/14*	14/14*
Экстракт сухой <i>G. biloba</i> , 100 мг/кг	0/14	1/14	5/14*	10/14*

Примечание: * — различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при $p \leq 0,05$.

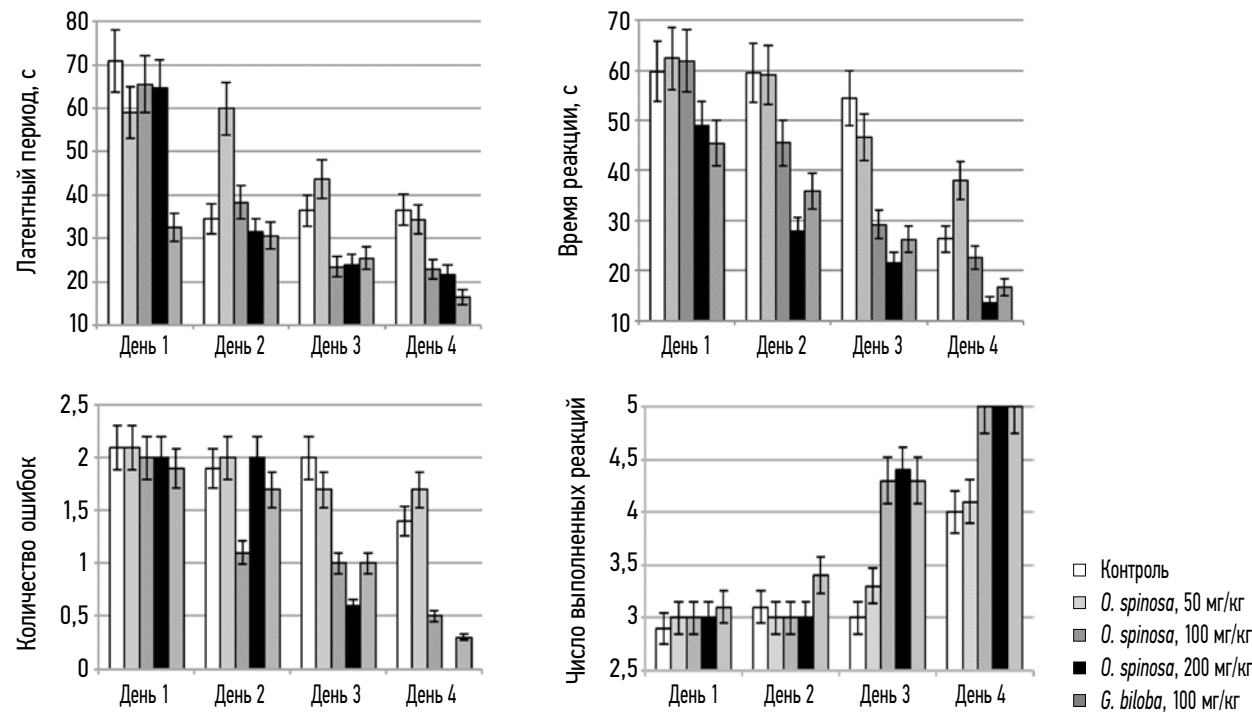


Рис. 1. Влияние экстракта *O. spinosa* на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением в Т-образном лабиринте у белых крыс

Fig. 1. Effects of *O. spinosa* extract on the initiation of a positively reinforced conditioned reflex in the T-maze in Wistar rats

снижение времени реакции (на 49 %) по сравнению с КГ на 4-е сутки отмечалось у животных, получавших исследуемый экстракт в дозе 200 мг/кг.

На 4-й день обучения все животные, получавшие экстракт *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг и препарат сравнения, нашли в течение 180 с «подкрепление» (кормушку), число выполненных реакций у них составило 5.

При этом только на фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозе 200 мг/кг ни одно животное не допустило ошибок, что свидетельствует о том, что в данной группе условный рефлекс сформировался у 100 % животных (табл. 2). На фоне введения экстракта *O. spinosa* в дозе 100 мг/кг и препарата сравнения условный рефлекс сформировался у 63 и 71 % животных соответственно, что в 2 раза выше,

чем в КГ. Экстракт *O. spinosa* в дозе 50 мг/кг не оказывал влияния на выработку условного рефлекса с положительным подкреплением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, экстракт сухой *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг положительно влияет на снятие явлений тревожности, способствует повышению ориентировочно-исследовательской активности у животных в тестах с положительным подкреплением и тем самым ускоряет выработку условного рефлекса. Выявленный фармакологический эффект обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в состав *O. spinosa*. Так, флавоноид мирицетин, идентифицированный в надземной части *O. spinosa* [3], в условиях хронического стресса снижает уровень тревоги и депрессии, за счет понижения уровня кортикостерона в плазме крови и увеличения активности GSP-Px и экспрессии BDNF в гиппокампе [12]. Аналогичное действие на нервную систему проявляет идентифицированный в *O. spinosa* флавоноид лютеолин-7-глюкозид [13–15]. Значимое влияние на снижение уровня тревоги и формирование условных рефлексов при различных патологических состояниях оказывают аминокислоты [16–18], содержащиеся в значительном количестве в *O. spinosa* [3].

ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг положительно влияет на снижение уровня тревожности в тесте «гипофагия».

2. Экстракт сухой *O. spinosa* в дозах 100 и 200 мг/кг вызывает усиление ориентировочно-исследовательской активности, снижение оборонительной реакции и тем

самым способствует выработке условного рефлекса с положительным подкреплением; более выраженное влияние на формирование условного рефлекса исследуемый экстракт оказывает в дозе 200 мг/кг.

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: Е.А. Баяндуева, А.А. Торопова, И.Г. Николаева — написание статьи, анализ данных; Я.Г. Разуваева — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания FWSM-2021-0005 (№ госрегистрации 121030100227-7).

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: E.A. Bayandueva, A.A. Toropova, I.G. Nikolaeva — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; Ya.G. Razuvaeva — general concept discussion.

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task FWSM-2021-0005 (Number of state registration 121030100227-7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России. Санкт-Петербург: СПФХА, 2001. 663 с.
- Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1985. 384 с.
- Николаева И.Г., Цыбиктарова Л.П., Николаева Г.Г., Манжигеев П.Г. Фитохимическое исследование надземной части горноколосника колючего // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2018. Т. 22, № 4. С. 52–56.
- Nikolaeva I.G., Tsybiktartova L.P., Taraskin V.V., et al. Lipids from *Orostachys spinosa* // Chem Nat Compd. 2018. Vol. 54, No. 5. P. 961–963. DOI: 10.1007/s10600-018-2522-9
- Левента А.И., Одинец А.Д., Охремчук Л.В., Усов Л.А. Влияние извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса на поведенческие реакции лабораторных животных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 95, № 4. С. 103–105.
- Усов Л.А., Левента А.И., Одинец А.Д. Анксиолитические и мнемотропные эффекты извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса в эксперименте на лабораторных животных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 96, № 5. С. 125–128.
- Одинец А.Д., Левента А.И., Шукин Д.А., Шабатурова О.В. К антигипоксическому действию препаратов из растительного сырья Байкальской Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 104, № 5. С. 112–115.
- Одинец А.Д., Усов Л.А., Изатулин А.В., и др. Влияние препаратов из горноколосника колючего и рододендрона Адамса на течение стресс-реакции экспериментальных животных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 6–1. С. 175–181.
- Патент РФ на изобретение № 2784435 / 25.11.2022. Бюл. № 33. Николаева И.Г., Хобракова В.Б., Разуваева Я.Г., и др. Способ получения средства, обладающего нейропротективной, иммуномодулирующей активностью.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
- Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Крайнева В.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 3. С. 14–19.

12. Jie L., Haitao X., Chao H., Jiashu L. Pharmacological actions of myricetin in the nervous system: a comprehensive review of pre-clinical studies in animals and cell models // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. ID 797298. DOI: 10.3389/fphar.2021.797298
13. Nabavi S.F., Braidly N., Gortzi O., et al. Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: a brief review // *Brain Res Bull.* 2015. Vol. 119, No. A. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.002
14. Qiao H., Zhang X., Zhu C., et al. Luteolin downregulates TLR4, TLR5, NF- κ B and p-38MAPK expression, upregulates the p-ERK expression, and protects rat brains against focal ischemia // *Brain Res.* 2012. Vol. 1448. P. 71–81. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.003
15. Qin L., Chen Z., Yang L., et al. Luteolin-7-O-glucoside protects dopaminergic neurons by activating estrogen-receptor-mediated

- signaling pathway in MPTP-induced mice // *Toxicology.* 2019. Vol. 426. ID 152256. DOI: 10.1016/j.tox.2019.152256
16. Glenn J.M., Madero E.N., Bott N.T. Dietary protein and amino acid intake: links to the maintenance of cognitive health // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. ID 1315. DOI: 10.3390/nu11061315
17. Tran P.V., Nguyen L.T.N., Yang H., et al. Intracerebroventricular injection of L-arginine and D-arginine induces different effects under an acute stressful condition // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. Vol. 533, No. 4. P. 965–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.111
18. Zhu Y., Wang R., Fan Z., et al. Taurine alleviates chronic social defeat stress-induced depression by protecting cortical neurons from dendritic spine loss // *Cell Mol Neurobiol.* 2023. Vol. 43, No. 2. P. 827–840. DOI: 10.1007/s10571-022-01218-3

REFERENCES

1. Budantsev AL, Lesiovskaya EE. *Dikorastushchie poleznye rasteniya Rossii.* Saint Petersburg: SPFKHA, 2001. 663 p. (In Russ.)
2. Telyat'ev VV. *Poleznye rasteniya Tsentral'noi Sibiri.* Irkutsk: Vostochno-Sibirskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1985. 384 p. (In Russ.)
3. Nikolaeva IG, Tsybiktartova LP, Nikolaeva GG, Manzhigeev PG. Fitokhimicheskoe issledovanie nadzemnoi chasti gornokolosnika kolyuchego. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues.* 2018;22(4):52–56. (In Russ.)
4. Nikolaeva IG, Tsybiktartova LP, Taraskin VV, et al. Lipids from *Orostachys spinosa*. *Chem Nat Compd.* 2018;54(5):961–963. DOI: 10.1007/s10600-018-2522-9
5. Leventa AI, Odinetz AD, Ohremchuk LV, Usov LA. Influence of extractions from *orostachys spinosa* (pallas) fch. And *rhododendron adams* on behavioural reactions in laboratorial animals. *Siberian medical journal (Irkutsk).* 2010;95(4):103–105. (In Russ.)
6. Usov LA, Leventa AI, Odinetz AD. Anxiety and memorable effects of extract from *orostachis spinosa* and *rhododendron adamsii* in experiment on laboratory animals. *Siberian medical journal (Irkutsk).* 2010;96(5):125–128. (In Russ.)
7. Odinetz AD, Leventa AI, Shukin DA, Shabaturova OV. Antihypoxic action of preparations from vegetable raw materials of the Baikalian Siberia. *Siberian medical journal (Irkutsk).* 2011;104(5):112–115. (In Russ.)
8. Odinetz AD, Usov LA, Izatulin AV, et al. Influence of the preparations of *orostachys spinosa* (pallas) fch. And *rhododendron adamsii* rhed. On a course of stress-reaction of experimental animals. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2010;(6–1): 175–181. (In Russ.)
9. Patent RUS № 2784435 / 25.11.2022. Byul. № 33. Nikolaeva IG, Khobrakova VB, Razuvaeva YaG, et al. *Sposob polucheniya sredstva, obladayushchego neiroprotektivnoi, immunomoduliruyushchei aktivnost'yu.* (In Russ.)
10. Mironov AN, editor. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya.* Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)
11. Garibova TL, Kraineva VA, Voronina TA. Animal models of depression. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;(3):14–19. (In Russ.)
12. Jie L, Haitao X, Chao H, Jiashu L. Pharmacological actions of myricetin in the nervous system: a comprehensive review of pre-clinical studies in animals and cell models. *Front Pharmacol.* 2021;12:797298. DOI: 10.3389/fphar.2021.797298
13. Nabavi SF, Braidly N, Gortzi O, et al. Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: a brief review. *Brain Res Bull.* 2015;119(A):1–11. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.002
14. Qiao H, Zhang X, Zhu C, et al. Luteolin downregulates TLR4, TLR5, NF- κ B and p-38MAPK expression, upregulates the p-ERK expression, and protects rat brains against focal ischemia. *Brain Res.* 2012;1448:71–81. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.003
15. Qin L, Chen Z, Yang L, et al. Luteolin-7-O-glucoside protects dopaminergic neurons by activating estrogen-receptor-mediated signaling pathway in MPTP-induced mice. *Toxicology.* 2019;426:152256. DOI: 10.1016/j.tox.2019.152256
16. Glenn JM, Madero EN, Bott NT. Dietary protein and amino acid intake: links to the maintenance of cognitive health. *Nutrients.* 2019;11:1315. DOI: 10.3390/nu11061315
17. Tran PV, Nguyen LTN, Yang H, et al. Intracerebroventricular injection of L-arginine and D-arginine induces different effects under an acute stressful condition. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;533(4):965–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.111
18. Zhu Y, Wang R, Fan Z, et al. Taurine alleviates chronic social defeat stress-induced depression by protecting cortical neurons from dendritic spine loss. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(2):827–840. DOI: 10.1007/s10571-022-01218-3

ОБ АВТОРАХ

***Янина Геннадьевна Разуваева**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН; адрес: ул. Сахьяновой, 670047, г. Улан-Удэ, Россия; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7829-1424>; eLibrary SPIN: 8338-9336; e-mail: tatur75@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Yanina G. Razuvaeva**, Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; address: 6, Sakhyanovoi str., Ulan-Ude, 670047, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7829-1424>; eLibrary SPIN: 8338-9336; e-mail: tatur75@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Елена Александровна Баяндуева, аспирант;
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-4748-0068>;
e-mail: baynduev@mail.ru

Анюта Алексеевна Торопова, канд. биол. наук,
старший научный сотрудник;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2618-7777>;
eLibrary SPIN: 4457-1872; e-mail: anyuta-tor@mail.ru

Ирина Геннадьевна Николаева, д-р фарм. наук,
доцент, старший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3476-1014>;
eLibrary SPIN: 8001-5544; e-mail: i-nik@mail.ru

AUTHORS' INFO

Yelena A. Bayanduyeva, post-graduate student;
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-4748-0068>;
e-mail: baynduev@mail.ru

Anyuta A. Toropova, Cand. Sci. (Biol.),
senior researcher;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2618-7777>;
eLibrary SPIN: 4457-1872; e-mail: anyuta-tor@mail.ru

Irina G. Nikolaeva, Dr. Sci. (Pharmacy),
associate professor, senior researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3476-1014>;
eLibrary SPIN: 8001-5544; e-mail: i-ik@mail.ru