

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**



**TOM 14
VOLUME 14**

**ВЫПУСК 4
ISSUE 4**

2023

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

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

E-mail: info@eco-vector.com

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

РЕДАКЦИЯ

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

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

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

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

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

WorldCat

CyberLeninka

Base

Fatcat

CrossRef

Dimensions

Google Scholar

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-ru.ru>. Подписной индекс
на полугодие — **85777**, на год — **85778**.

Подписка на электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com>; elibrary.ru

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

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*

Корректор: *И.В. Смирнова*

Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 8,5.

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 № 3-11156-1v. Подписано в печать 14.12.2023.

Дата выхода в свет 25.12.2023

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

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

Том 14 | Выпуск 4 | 2023

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

Международный редакционный совет

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

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

ORCID: 0000-0002-0563-8295

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

Ашхрат Зурдинович Зурдинов, академик Киргизской НАН, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)

Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)

Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Ольга Викторовна Левченко, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)

Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)

Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)

Charles Nemeroff, профессор (Miami, USA)

Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)

Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград)

Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва)

Baofeng Yang, профессор (Harbin, China)

Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

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

16+

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
Base
Fatcat
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 4 | 2023

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

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

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

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

Vagif Soultanov, Professor (Melbourne, Australia)

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

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

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

Yang Baofeng, Professor (Harbin, China)

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

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

16+

© Eco-Vector, 2023



СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

- а Изменение обмена моноаминов в головном мозге при унилатеральной корковой распространяющейся депрессии у мышей BALB/c 221
И.В. Карпова, В.В. Михеев, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов
- Развивающийся мозг как объект изучения становления оксидантных и антиоксидантных систем 229
П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина

ПСИХОНЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- а Киспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства 237
И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, С.Г. Цикунов, П.Д. Шабанов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

- Влияние экспериментальной терапии на газовый и кислотно-основной состав крови в динамике токсического отека легких 245
П.А. Торкунов, А.В. Земляной, О.В. Торкунова, П.Д. Шабанов

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Опиоидная, каннабиноидная, кокаиновая и метамфетаминовая эпидемии. История, факторы риска, связанные с ними, и особенности действия наркотиков 251
А.Л. Ураков, П.Д. Шабанов

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

- а Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023) 263
П.Д. Шабанов

CONTENTS

PSYCHOPHARMACOLOGY

-  Changes in monoamine metabolism in the brain during unilateral cortical spreading depression in BALB/c mice 221
I.V. Karpova, V.V. Mikheev, E.R. Bychkov, P.D. Shabanov
- The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems 229
P.D. Shabanov, I.V. Zarubina

NEUROPSYCHOENDOCRINOLOGY

-  Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder 237
I.Yu. Tissen, A.A. Lebedev, S.G. Tsikunov, P.D. Shabanov

EXPERIMENTAL NEUROPHARMACOLOGY

- Effect of experimental therapy on the gas and acid-base composition of the blood in the dynamics
of toxic pulmonary edema 245
P.A. Torkunov, A.V. Zemlyanov, O.V. Torkunova, P.D. Shabanov

REVIEW

- Opioid, cannabinoid, cocaine, and methamphetamine epidemics: History, risk factors associated with them,
and characteristics of drug action 251
A.L. Urakov, P.D. Shabanov

HISTORY

-  Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based
on historical traditions (2000–2023) 263
P.D. Shabanov

УДК 612.825:615.214

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

Научная статья

Изменение обмена моноаминов в головном мозге при унилатеральной корковой распространяющейся депрессии у мышей BALB/c

И.В. Карпова, В.В. Михеев, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Мыши линии BALB/c могут служить адекватной моделью для выяснения особенностей действия нейротропных препаратов в условиях аномальных межполушарных взаимодействий.

Цель. Изучить влияние унилатеральной корковой распространяющейся депрессии на обмен моноаминов у мышей линии BALB/c.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 24 половозрелых самцах мышей линии BALB/c. Унилатеральную корковую распространяющуюся депрессию (функциональное выключение коры одного из больших полушарий головного мозга) вызывали путем аппликации фильтровальной бумаги 1 × 1 мм, смоченной 25 % раствором хлорида калия. Через 15 мин после воздействия животных декапитировали. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором в коре больших полушарий, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме определяли содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот.

Результаты. Унилатеральная корковая распространяющаяся депрессия сопровождалась снижением уровня НА в гиппокампе и возрастанием показателей экстраклеточного обмена ДА (ГВК и/или ГВК/ДА) в обонятельном бугорке и стриатуме на стороне инактивированной коры. При этом только функциональное выключение правого полушария вызывало, кроме перечисленных эффектов, билатеральное снижение уровня НА в коре, а также снижение содержания НА и соотношения ДОФУК/ДА в левом (контралатеральном) гиппокампе. Закономерных изменений позы животных после односторонней инактивации коры больших полушарий выявлено не было.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что у мышей линии BALB/c кора правого полушария играет доминирующую роль в регуляции активности норадренергической системы головного мозга.

Ключевые слова: мыши линии BALB/c; модель аутизма; корковая распространяющаяся депрессия; моноамины; асимметрия головного мозга.

Как цитировать

Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Изменение обмена моноаминов в головном мозге при унилатеральной корковой распространяющейся депрессии у мышей BALB/c // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 221–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

Research Article

Changes in monoamine metabolism in the brain during unilateral cortical spreading depression in BALB/c mice

Inessa V. Karpova, Vladimir V. Mikheev, Evgeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: BALB/c mice can be adequate models for elucidating the actions of neurotropic drugs in conditions of abnormal interhemispheric interactions.

AIM: To examine the effect of unilateral cortical spreading depression on monoamine metabolism in BALB/c mice.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-four adult male BALB/c mice were analyzed. Unilateral cortical spreading depression (functional inactivation of one of the cerebral hemisphere cortex) was induced by applying a 1 × 1 mm filter paper moistened with a 25% KCl solution. Fifteen minutes after exposure, the animals were decapitated. By using high-performance liquid chromatography with an electrochemical detector in the cerebral cortex, hippocampus, olfactory tubercle, and striatum, the levels of norepinephrine (NE), dopamine (DA), serotonin (5-HT) and their metabolites (dioxypheylacetic [DOPAC], homovanilinic [HVA] and 5-hydroxyindolacetic acids) were measured.

RESULTS: Unilateral cortical spreading depression was accompanied by a decrease in NE levels in the hippocampus and an increase in the DA extracellular metabolism (HVA and/or HVA/DA) in the olfactory tubercle and striatum on the side of the inactivated cortex. In addition to the listed effects, only functional inactivation of the right hemisphere caused a bilateral decrease in the NE level in the cortex and a decrease in the NE level and the DOPAC/DA ratio in the left (contralateral) hippocampus. No regular changes were noted in the posture of animals after the unilateral inactivation of the cerebral cortex.

CONCLUSION: The results suggest that in BALB/c mice, the right hemisphere cortex plays a dominant role in regulating the activity of the noradrenergic system in the brain.

Keywords: BALB/c mice; autism model; cortical spreading depression; monoamines; brain asymmetry.

To cite this article

Karpova IV, Mikheev VV, Bychkov ER, Shabanov PD. Changes in monoamine metabolism in the brain during unilateral cortical spreading depression in BALB/c mice. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):221–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568613>

Received: 19.08.2023

Accepted: 30.10.2023

Published: 25.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Адекватный подбор нейрорепаративов и антидепрессантов — важный аспект персонализированной терапии расстройств аутистического спектра [1, 2]. Отмечается, что аутизм сопровождается нарушением развития мозолистого тела и, как следствие, изменением латерализации функций головного мозга [3–5]. Одной из моделей аутизма на животных считаются мыши линии BALB/c [6, 7]. Установлено, что, в отличие от белых беспородных мышей, для которых характерно асимметричное строение мозолистого тела, у мышей линии BALB/c мозолистое тело симметрично [8]. Поэтому эти животные могут служить адекватной моделью для выяснения особенностей действия нейротропных препаратов в условиях аномальных межполушарных взаимодействий.

Основным методическим подходом в экспериментах, посвященных исследованию доминирования одного из полушарий головного мозга в регуляции различных физиологических функций, служит унилатеральная инактивация коры головного мозга с помощью распространяющейся депрессии — термин, предложенный A. Leão [9].

На фоне унилатеральной корковой распространяющейся депрессии соединения, изменяющие моноаминергическую передачу, по-разному влияют на поведение белых беспородных и мышей линии BALB/c [10]. Однако воздействие самой процедуры функционального выключения коры головного мозга на обмен моноаминов до сих пор изучено не было.

Цель работы — изучение влияния унилатеральной корковой распространяющейся депрессии на обмен моноаминов у мышей линии BALB/c.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 24 половозрелых самцах мышей линии BALB/c массой 18–22 г. Животных содержали по 8 особей в стандартных клетках-террариумах со свободным доступом к пище и воде. Эксперименты начинали не ранее чем через 2 нед. после поступления животных из питомника. Перед началом эксперимента мыши были разделены на 3 группы, по 8 особей в каждой: с выключенным левым полушарием, с выключенным правым полушарием и ложнопериоперированные. За 2 сут до эксперимента у животных под эфирным наркозом удаляли фрагмент кожи между ушами, а с обнажившейся поверхности черепа — надкостницу. После этого над одной из гемисфер в теменной кости черепа высверливали отверстие диаметром 1–1,5 мм. Одностороннюю корковую распространяющуюся депрессию вызывали путем эпидуральной аппликации фильтровальной бумаги 1 × 1 мм, смоченной 25 % раствором хлорида калия (KCl) [9, 10]. У ложнопериоперированных мышей, которые служили контрольной группой, проделывали все те же подготовительные операции и манипуляции, но без трепанации черепа

и аппликации. Через 15 мин после аппликации KCl каждое животное помещали на гладкую горизонтальную поверхность и визуально оценивали очевидные изменения позы, после чего декапитировали.

Из правой и левой половин мозга на льду выделяли кору больших полушарий, гиппокамп, обонятельный бугорок и стриатум, которые сразу помещали в 0,1 М раствор соляной кислоты. Объем раствора для подготовки проб мозга мышей был следующим: стриатум — 50 мкл, гиппокамп и обонятельный бугорок — 100 мкл, кора больших полушарий — 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью механического гомогенизатора-блендера (10 000 об/мин), после чего центрифугировали в течение 20 мин с ускорением 14 000 g при температуре 6 °C. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при температуре не выше –70 °C. Пробы повторно размораживали в день анализа, после чего повторно центрифугировали (14 000 g, 20 мин, при 6 °C), во избежание возможного попадания оставшихся частиц осадка в хроматографическую систему. Концентрации норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе «Beckman Coulter» (Beckman Coulter Inc., США). Хроматографическая система включала инжектор «Rheodyne 7125» (Rheodyne LLC, США) с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку «Phenomenex» (4,6 × 250,0 мм) с сорбентом «Sphere Clone 5u ODS(2)» (Phenomenex Inc., США) и амперометрический детектор LC-4C BAS (Bioanalytical Systems Inc., США). Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитратно-фосфатный буфер с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ EDTA и 7,5 % ацетонитрила (pH 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 мин.

Результаты обрабатывали с использованием пакета прикладных программ «GraphPad Prism», версия 6.0 (GraphPad Software, США). Для попарного сравнения групп применяли непарный *t*-критерий Стьюдента. Различия между одноименными показателями, измеренными с разных сторон мозга, оценивали по парному *t*-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное выключение одного из полушарий у мышей линии BALB/c не приводило к закономерным изменениям позы животных. При выключении левого полушария (ВЛП) у 62,5 % мышей наблюдался поворот тела влево, а у 37,5 % — вправо. Выключение коры правого полушария (ВПП) у 37,5 % особей сопровождалось поворотом

тела влево, у 37,5 % — вправо, а у 25 % поза была симметричной.

Результаты измерения содержания МА и их метаболитов в коре больших полушарий головного мозга у мышей линии BALB/c представлены в таблице 1. Уровень НА достоверно снижался только при ВПП, причем данное воздействие происходило не только на стороне воздействия ($p < 0,01$), но и в контралатеральном (левом) полушарии ($p < 0,01$). ВЛП не приводило к статистически достоверным изменениям уровня НА: на стороне инактивации отмечалась лишь тенденция к снижению содержания НА ($p = 0,0654$; см. табл. 1). При ВЛП в коре выключенного полушария возрастало содержание ГВК ($p < 0,05$). При этом у мышей с ВЛП возникала асимметрия с преобладанием данного метаболита ДА на стороне инактивации ($p = 0,0561$, см. табл. 1). При ВПП на стороне инактивации (справа) возрастало содержание другого метаболита ДА — ДОФУК ($p < 0,05$, см. табл. 1). Несмотря на то, что функциональное выключение коры не приводило к достоверным изменениям показателей 5-ГТ-ергической системы, после выключения любого полушария возникала асимметрия по уровню метаболита 5-ГТ (5-ГИУК)

с преобладанием данного показателя на стороне выключенной коры ($p < 0,01$, см. табл. 1).

Функциональное выключение коры каждого полушария приводило к снижению уровня НА в гиппокампе (табл. 2). При ВЛП содержание НА снижалось только на стороне воздействия ($p < 0,01$), а при ВПП — слева ($p < 0,05$) и справа ($p < 0,01$). Влияния выключения полушарий на ДА-систему гиппокампа были специфичными для стороны воздействия. ВЛП приводило к появлению асимметрии по содержанию ДОФУК с преобладанием этого метаболита на стороне инактивации ($p < 0,05$), хотя сам уровень ДОФУК в гиппокампе при инактивации коры не изменялся (см. табл. 2). При ВПП возрастало соотношение ДОФУК/ДА в контралатеральном (левом) гиппокампе ($p < 0,05$), при этом величина данного показателя слева становилась больше, чем справа ($p < 0,05$, см. табл. 2). По соотношению ГВК/ДА при ВПП возникала противоположная асимметрия ($p < 0,05$, см. табл. 2). ВЛП подобных эффектов не вызывало.

Функциональная инактивация каждого полушария вызывала ипсилатеральное повышение содержания ГВК в обонятельном бугорке ($p < 0,01$ слева и $p < 0,05$

Таблица 1. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в коре больших полушарий головного мозга у мышей линии BALB/c

Table 1. Effects of the functional inactivation of the cortex in one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the brain cortex of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
По отношению к исследуемой стороне мозга	—		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,12 ± 0,02 (*) $p = 0,0654$	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,02*	0,09 ± 0,01**
ДА	0,27 ± 0,06	0,17 ± 0,03	0,25 ± 0,04	0,32 ± 0,08	0,30 ± 0,06	0,19 ± 0,02
ДОФУК	0,18 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,01#	0,19 ± 0,02*
ДОФУК/ДА	0,76 ± 0,18	0,77 ± 0,08	0,84 ± 0,14	0,75 ± 0,19	0,56 ± 0,07	0,75 ± 0,14
ГВК	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,13 ± 0,01*	0,09 ± 0,01 (#)AC $p = 0,0561$	0,08 ± 0,01##	0,10 ± 0,01
ГВК/ДА	0,33 ± 0,06	0,43 ± 0,07	0,51 ± 0,07	0,38 ± 0,11	0,29 ± 0,06#	0,35 ± 0,04
5-ГТ	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,018	0,10 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01
5-ГИУК	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,14 ± 0,02##AC	0,11 ± 0,01#	0,14 ± 0,01##AC
5-ГИУК/5-ГТ	1,85 ± 0,27	1,68 ± 0,10	2,59 ± 0,38	1,97 ± 0,24	1,47 ± 0,17#	1,83 ± 0,21

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, (*) $p = 0,0654$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ##AC $p < 0,01$, (#)AC $p = 0,0561$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, (*) $p = 0,0654$, differences from the corresponding index measured in sham operated animals; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, significant differences in the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ##AC $p < 0,01$, (#)AC $p = 0,0561$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding parameters of the left and right sides of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 2. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в гиппокампе у мышей линии BALB/c**Table 2.** Effects of the functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the hippocampus of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
По отношению к исследуемой стороне мозга	—		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,03	0,27 ± 0,03**	0,32 ± 0,04	0,29 ± 0,03*	0,27 ± 0,03**
ДА	0,33 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,31 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,04
ДОФУК	0,21 ± 0,03	0,24 ± 0,054	0,22 ± 0,03	0,17 ± 0,02 ^{#AC}	0,20 ± 0,02	0,17 ± 0,03
ДОФУК/ДА	0,51 ± 0,09	0,71 ± 0,12	0,70 ± 0,05	0,62 ± 0,08	0,84 ± 0,08*	0,66 ± 0,04 ^{#AC}
ГВК	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,13 ± 0,04	0,12 ± 0,02
ГВК/ДА	0,47 ± 0,12	0,42 ± 0,09	0,45 ± 0,04	0,40 ± 0,04	0,354 ± 0,04	0,49 ± 0,06 ^{#AC}
5-ГТ	0,32 ± 0,05	0,38 ± 0,08	0,39 ± 0,05	0,40 ± 0,05	0,254 ± 0,02 [#]	0,27 ± 0,02 [#]
5-ГИУК	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,05	0,45 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,33 ± 0,03 [#]	0,35 ± 0,04
5-ГИУК/5-ГТ	1,33 ± 0,09	1,21 ± 0,16	1,25 ± 0,15	1,10 ± 0,11	1,36 ± 0,15	1,31 ± 0,15

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$, — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, differences from the corresponding index measured in sham operated animals; [#] $p < 0.05$, significant differences in the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding indicators of the left and right sides of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxypheylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 3. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в обонятельном бугорке у мышей линии BALB/c**Table 3.** Effects of the functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the olfactory tubercle of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
По отношению к исследуемой стороне мозга	—		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,40 ± 0,03	0,49 ± 0,03 ^{#AC}	0,37 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,03
ДА	2,23 ± 0,26	2,38 ± 0,16	2,34 ± 0,20	2,24 ± 0,22	2,43 ± 0,19	2,23 ± 0,19
ДОФУК	0,40 ± 0,04	0,45 ± 0,04 ^{#AC}	0,42 ± 0,03	0,39 ± 0,05	0,44 ± 0,04	0,40 ± 0,03
ДОФУК/ДА	0,20 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,029
ГВК	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,28 ± 0,02**	0,21 ± 0,02 ^{###AC}	0,22 ± 0,01 [#]	0,28 ± 0,02 ^{#AC #}
ГВК/ДА	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,01**	0,10 ± 0,01 ^{#AC}	0,10 ± 0,01 [#]	0,13 ± 0,01 ^{#AC ***}
5-ГТ	0,29 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,27 ± 0,01	0,30 ± 0,02
5-ГИУК	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,20 ± 0,02
5-ГИУК/5-ГТ	0,76 ± 0,08	0,67 ± 0,08	0,78 ± 0,05	0,69 ± 0,07	0,76 ± 0,08	0,69 ± 0,07

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{#AC} $p < 0,05$, ^{##AC} $p < 0,01$, ^{###AC} $p < 0,001$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, differences from the corresponding index measured in sham operated animals; [#] $p < 0.05$, significant differences in the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ^{#AC} $p < 0.05$, ^{##AC} $p < 0.01$, ^{###AC} $p < 0.001$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding indicators of the left and right sides of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxypheylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 4. Влияние функционального выключения коры одного из полушарий на содержание моноаминов и их метаболитов в стриатуме у мышей линии BALB/c

Table 4. Effects of the functional inactivation of the cortex of one of the hemispheres on the levels of monoamines and their metabolites in the striatum of BALB/c mice

Группа животных (воздействие)	Ложнооперированные		Выключение коры левого полушария		Выключение коры правого полушария	
По отношению к исследуемой стороне мозга	—		ипси-	контра-	контра-	ипси-
Сторона мозга	левая	правая	левая	правая	левая	правая
НА	0,20 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03
ДА	3,40 ± 0,22	3,97 ± 0,71	2,98 ± 0,24	3,49 ± 0,43	3,98 ± 0,63	2,71 ± 0,37
ДОФУК	0,62 ± 0,05	0,59 ± 0,05	0,63 ± 0,02	0,53 ± 0,07	0,59 ± 0,07	0,54 ± 0,07
ДОФУК/ДА	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,16 ± 0,01 ^{#AC}	0,16 ± 0,01 ^{##}	0,21 ± 0,03
ГВК	0,31 ± 0,07	0,32 ± 0,04	0,42 ± 0,03 [*]	0,24 ± 0,03 ^{##AC}	0,30 ± 0,04 [#]	0,35 ± 0,03 ^{#AC #}
ГВК/ДА	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,15 ± 0,01 ^{**}	0,07 ± 0,01 ^{##AC}	0,08 ± 0,01 ^{####}	0,14 ± 0,01 ^{##AC ### *}
5-ГТ	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,02
5-ГИУК	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,03
5-ГИУК/5-ГТ	1,80 ± 0,17	1,67 ± 0,17	1,79 ± 0,22	1,76 ± 0,21	1,84 ± 0,19	2,05 ± 0,38

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — отличия от соответствующего показателя, измеренного у ложнооперированных животных; [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$, ^{###} $p < 0,001$, ^{####} $p < 0,0001$ — достоверные различия результатов выключения коры полушария, ипси- и контралатерального по отношению к стороне измеряемого параметра; ^{AC} $p < 0,05$, ^{##AC} $p < 0,01$ — проявления асимметрии (различия между соответствующими показателями левой и правой стороны мозга) — по t -критерию Стьюдента. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, differences from the corresponding parameter measured in sham operated animals; [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$, ^{###} $p < 0.001$, ^{####} $p < 0.0001$, significant differences of the results of switching off the cortex of the hemisphere, ipsi- and contralateral to the side of the measured parameter; ^{AC} $p < 0.05$, ^{##AC} $p < 0.01$, manifestations of asymmetry (differences between the corresponding indicators of the left and right side of the brain) by Student's t -test. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillic acid; NE — norepinephrine.

Таблица 5. Статистически значимые изменения показателей обмена моноаминов в симметричных структурах переднего мозга мышей линии BALB/c после функционального выключения коры

Table 5. Statistically significant changes in monoamine metabolism in symmetrical forebrain areas in BALB/c mice after functional inactivation

Изменение показателей	Левое полушарие		Правое полушарие	
Воздействие	ВЛП (ILH)		ВПП (IRH)	
Сторона мозга	Левая сторона	Правая сторона	Левая сторона	Правая сторона
Кора больших полушарий	↓НА ($p = 0,0654$) ↑ГВК		↓НА ↑ДОФУК	
Гиппокамп	↓НА		↓НА ↑ДОФУК/ДА	
Обонятельный бугорок	↑ГВК ↑ГВК/ДА		↑ГВК ↑ГВК/ДА	
Стриатум	↑ГВК ↑ГВК/ДА		↑ГВК/ДА	

Примечание: Зеркально симметричные эффекты выделены жирным шрифтом. НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ГТ — серотонин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота; ГВК — гомованилиновая кислота; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; ВЛП — выключение коры левого полушария; ВПП — выключение коры правого полушария.

Note: Mirror-symmetric effects are in bold. 5-HIAA — 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HT — serotonin; DA — dopamine; DOPAC — dioxyphenylacetic acid; HVA — homovanillic acid; ILH — inactivation of the left hemisphere; IRH — inactivation of the right hemisphere; NE — norepinephrine.

справа) и соотношения ГВК/ДА ($p < 0,01$) с проявлением статистически значимой асимметрии по этим показателям (табл. 3). Эффекты были зеркально симметричными. Поскольку ГВК является продуктом активности катехол-О-метилтрансферазы, локализованной внеклеточно [11], данные изменения свидетельствуют о повышении выброса ДА в обонятельном бугорке на стороне выключенной коры.

Воздействие унилатеральной инактивации коры на показатели обмена моноаминов в стриатуме было практически таким же, как и в обонятельном бугорке. Функциональное выключение коры приводило к ипсилатеральному возрастанию уровня ГВК (достоверно — слева: $p < 0,05$) и соотношения ГВК/ДА ($p < 0,01$ слева и $p < 0,05$ справа, табл. 4). Несмотря на то, что соотношение ДОФУК/ДА при выключении коры достоверно не изменялось, значение данного показателя в ипсилатеральном стриатуме несколько повышалось, а в контралатеральном — снижалось, что приводило к появлению левосторонней асимметрии после ВЛП ($p < 0,05$), но не ВПП (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У мышей линии BALB/c при ВЛП были зарегистрированы изменения 7 показателей, причем только на стороне воздействия, а при ВПП — 9 показателей, 6 из которых происходили на стороне воздействия, а 3 — на противоположной. Большинство эффектов, вызванных унилатеральной инактивацией коры больших полушарий, были зеркально симметричными, проявлялись на стороне воздействия и включали снижение уровня НА в коре и гиппокампе, возрастание соотношения ГВК/ДА в обонятельном бугорке и стриатуме и ГВК — в обонятельном бугорке. При ВПП уровень НА в коре и гиппокампе снижался билатерально (табл. 5). Кроме того, только при ВПП возрастало соотношение ДОФУК/ДА в левом (контралатеральном) гиппокампе (см. табл. 5).

Следует отметить, что у мышей линии BALB/c, несмотря на ранее показанную симметрию мозолистого тела [8], проявлялись черты правополушарного доминирования в регуляции норадренергической системы: только при ВПП происходило билатеральное снижение уровня НА и в коре больших полушарий, и в гиппокампе (см. табл. 5). Данная закономерность косвенно подтверждается результатами фармакологического исследования изменения внутривидового поведения мышей на фоне унилатеральной корковой распространяющейся депрессии: у животных с «выключенным» правым полушарием были более выражены эффекты препаратов, воздействующих на НА-ергическую систему [10].

Полученные данные позволяют предположить, что у мышей линии BALB/c кора правого полушария играет ведущую роль в регуляции катехоламинергических систем, способствуя поддержанию уровня НА в коре и гиппокампе

и подавляя выброс ДА в ипсилатеральных подкорковых структурах мозга у интактных животных.

ВЫВОДЫ

1. Унилатеральная корковая распространяющаяся депрессия у мышей с симметричным строением мозолистого тела (линия BALB/c) сопровождается снижением содержания НА в гиппокампе и возрастанием показателей экстраклеточного обмена ДА (ГВК и/или ГВК/ДА) в обонятельном бугорке и стриатуме на стороне инактивированной коры.

2. У мышей линии BALB/c кора правого полушария играет доминирующую роль в регуляции активности норадренергической системы головного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: И.В. Карпова — подготовка и анализ проб методом ВЭЖХ, написание статьи; В.В. Михеев — разработка общей концепции, операции на животных; Е.Р. Бычков — статистическая обработка результатов; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции, написание статьи.

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 аддиктивных и нейроэндокринных нарушений и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: I.V. Karpova — preparation and analysis of samples by HPLC, writing an article; V.V. Mikheev — development of a general concept, operations on animals; E.R. Bychkov — statistical processing of results; P.D. Shabanov — development of a general concept, writing an article.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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 for molecular targets for pharmacological effects in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шапошникова А.Ф. Медикаментозное лечение при детском аутизме // Аутизм и нарушения развития. 2008. Т. 6, № 3. С. 43–48.
2. Лавров Н.В., Шабанов П.Д. Расстройства аутистического спектра: этиология, лечение, экспериментальные подходы к моделированию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 21–27. DOI: 10.17816/RCF16121-27
3. Casanova M.F., El-Baz A., Elnakib A., et al. Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in autistic individuals // *Autism*. 2011. Vol. 15, No. 2. P. 223–238. DOI: 10.1177/1362361310386506
4. Hardana A.Y., Pabalanb M., Gupta N., et al. Corpus callosum volume in children with autism // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 174, No. 1. P. 57–61. DOI: 10.1016/j.psychresns.2009.03.005
5. Floris D.L., Wolfers T., Zabihi M., et al. Atypical brain asymmetry in autism – a candidate for clinically meaningful stratification // *Biol Psychiatry: Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021. Vol. 6, No. 8. P. 802–812. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.08.008
6. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Серединин С.Б. Особенности поведенческого фенотипа мышей линии BALB/c //

- Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106, № 3. С. 373–383. DOI: 10.31857/S0869813920020053
7. Семёнова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. Т. 70, № 2. С. 147–162. DOI: 10.31857/S0044467720020112
8. Карпова И.В., Попковский Н.А., Прошин С.Н., и др. Морфологические различия комиссуральных связей переднего мозга у белых беспородных мышей и мышей линии BALB/C // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21, № 2. С. 99–105. DOI: 10.17816/MAJ71636
9. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Высшая школа, 1991. 399 с.
10. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 384 с.
11. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.

REFERENCES

1. Shaposhnikova A.F. Medikamentochnoe lechenie pri detskom autizme. *Autism and Developmental Disorders*. 2008;6(3):43–48. (In Russ.)
2. Lavrov N.V., Shabanov P.D. Autism spectrum disorders: etiology, treatment, models and experimental studies. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):21–27. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16121-27
3. Casanova M.F., El-Baz A., Elnakib A., et al. Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in autistic individuals. *Autism*. 2011;15(2):223–238. DOI: 10.1177/1362361310386506
4. Hardana A.Y., Pabalanb M., Gupta N., et al. Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Res.* 2009;174(1):57–61. DOI: 10.1016/j.psychresns.2009.03.005
5. Floris D.L., Wolfers T., Zabihi M., et al. Atypical brain asymmetry in autism – a candidate for clinically meaningful stratification. *Biol Psychiatry: Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(8):802–812. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.08.008
6. Kapitsa I.G., Ivanova E.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. Autism-relevant behavioral traits in inbred strain of BALB/C mice.

- Russian journal of physiology*. 2020;106(3):373–383. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0869813920020053
7. Semenova A.A., Lopatina O.L., Salmina A.B. Autism models and assessment techniques for autistic-like behavior in animals. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2020;70(2):147–162. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720020112
8. Karpova I.V., Popkovsky N.A., Proshin S.N., et al. Morphological differences in the commissural connections of the forebrain in white outbred mice and BALB/C mice. *Medical academic journal*. 2021;21(2):99–105. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ71636
9. Buresh Ya., Bureshova O., Kh'yuston D.P. *Metodika i osnovnye ehksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya*. Moscow: Vysshaya shkola, 1991. 399 p. (In Russ.)
10. Mikheev V.V., Shabanov P.D. *Farmakologicheskaya asimmetriya mozga*. Saint Petersburg: Elbi-SPb, 2007. 384 p. (In Russ.)
11. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.

ОБ АВТОРАХ

***Инесса Владимировна Карпова**, д-р биол. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины; адрес: ул. Акад. Павлова, д. 12, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Владимир Владимирович Михеев, д-р биол. наук; e-mail: vmikheev58@gmail.com

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

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

AUTHORS' INFO

***Inessa V. Karpova**, Dr. Sci. (Biol., Physiology, Pharmacology), associate professor, Senior Researcher of the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology of the Institute of Experimental Medicine; address: 12, Akad Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Vladimir V. Mikheev, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology); e-mail: Vmikheev58@gmail.com

Evgeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Med., Pharmacology); ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

Научная статья

Развивающийся мозг как объект изучения становления оксидантных и антиоксидантных систем

П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Дифференцировка структур, тканей и систем мозга происходит постепенно. Значения отдельных биохимических констант варьирует в зависимости от сроков эмбрионального, раннего и позднего постнатального периода развития. В этом отношении интерес представляют системы оксидации/антиоксидации, которые многокомпонентны и поэтому созревают неодновременно.

Цель. Изучение процессов перекисного окисления липидов по уровню малонового альдегида и антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, восстановленный глутатион) головного мозга эмбрионов и потомства крыс в разные сроки пре- и постнатального развития крыс.

Материалы и методы. Были отобраны 39 беременных самок крыс Вистар массой 220–250 г, от которых получено 176 эмбрионов и крысят разного пола и возраста, включая эмбрионы 3-го триместра беременности (13–17-й дни гестации) и крысят в возрасте от 1 до 14 нед. В ткани головного мозга определяли концентрацию малонового диальдегида (показатель перекисного окисления липидов), а также активность супероксиддисмутазы, каталазы и уровень восстановленного глутатиона в качестве показателей систем антиоксидантной защиты.

Результаты. Установлено, что головной мозг эмбрионов характеризуется низкими значениями уровней малонового диальдегида, концентрация которого резко возрастает сразу после рождения крысят. Сходная, но менее выраженная закономерность регистрируется и для показателей антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона). Прямо противоположную реакцию наблюдали в случае с каталазой, активность которой в головном мозге в пренатальный период была высокой, а после рождения значимо снижалась. В период дальнейшего постнатального развития вплоть до половозрелости (14 нед., или 3-месячный возраст) не происходило существенного изменения в активности супероксиддисмутазы, каталазы и концентрации восстановленного глутатиона, но регистрировали 2-кратное падение уровня малонового диальдегида в мозге.

Заключение. Уже в первые месяцы жизни у крыс складывается вполне стабильный статус перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты мозговой ткани.

Ключевые слова: система оксидации/антиоксидации; созревание головного мозга; оксидативный статус; эмбрионы; крысы.

Как цитировать

Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Развивающийся мозг как объект становления оксидантных и антиоксидантных систем // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 229–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

Research Article

The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems

Petr D. Shabanov, Irina V. Zarubina

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The structures, tissues, and systems of the brain differentiate gradually. The values of biochemical constants vary depending on the timing of development, that is, the embryonic, early, and late postnatal periods. In this respect, the multicomponent oxidation and antioxidation systems that do not mature at the same time are of interest.

AIM: To examine the processes of lipid peroxidation based on the level of malonic dialdehyde and antioxidant protection (superoxide dismutase, catalase, and reduced glutathione) in the brain of rat embryos and offspring at different periods of pre- and postnatal development.

MATERIALS AND METHODS: Thirty-nine pregnant female Wistar rats weighing 220–250 g were selected, from which 176 embryos and rat pups of different sexes and age were obtained, including embryos in the third trimester of pregnancy (13–17 days of gestation) and rat pups aged 1–14 weeks. The concentration of malonic dialdehyde (indicator of lipid peroxidation) was determined in the brain tissue, and the activity of superoxide dismutase, catalase, and level of reduced glutathione was found as indicators of antioxidant defense systems.

RESULTS: The brains of the embryos were characterized by low levels of malonic dialdehyde, and its concentration sharply increased immediately after the birth of rat pups. A similar but a less pronounced pattern was also recorded for indicators of antioxidant protection (superoxide dismutase activity and level of reduced glutathione). The opposite reaction was observed in catalase, which demonstrated high activity in the brain in the prenatal period but significantly decreased after birth. With further postnatal development up to sexual maturity (14 weeks, or 3 months of age), no significant changes in the activities of superoxide dismutase, catalase, and concentration of reduced glutathione were noted; however, a twofold drop in the level of malonic dialdehyde in the brain was noted.

CONCLUSION: Already in the first months of life in rats, a quite stable status of lipid peroxidation and antioxidant defense systems of the brain tissue developed.

Keywords: oxidation/antioxidation system; brain maturation; oxidative status; embryos; rats.

To cite this article

Shabanov PD, Zarubina IV. The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):229–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что дифференцировка структур, тканей и систем мозга происходит постепенно. Значения отдельных биохимических констант варьируют в зависимости от сроков эмбрионального, раннего и позднего постнатального периода развития. В этом отношении интерес представляют системы окислации/антиокислации, они многокомпонентны и поэтому созревают неодновременно [1]. От степени зрелости отдельных систем во многом зависит и биологический ответ на физиологические раздражители и фармакологические агенты.

Традиционным объектом исследования являются крысы, беременность которых составляет 21–22 дня. Однако известно [2], что нейромедиаторные механизмы головного мозга к моменту рождения во многом незрелы и не могут обеспечить адекватной поведенческой реакции новорожденного животного. Крысы рождаются голыми и слепыми, и только к 9–10-му дню они прозревают и начинают вести себя активно, а способны к самообеспечению только с 17-го дня постнатального развития [3]. Это послужило основанием для проведения экспериментов с выделением так называемых критических периодов развития организма животных, когда их отсаживают от матери и выращивают в одиночных клетках в условиях полной внутривидовой и частичной сенсорной изоляции. Этими и аналогичными исследованиями было доказано [4, 5], что у крыс 3-й триместр беременности и ранний постнатальный период, обычно рассматриваемый до 14–21-го дня жизни, наиболее уязвимы для воздействия экстремальных факторов

среды (в эксперименте это гипоксия, введение нейротоксинов и т. д.). Данные показывают, что процесс созревания биохимических систем головного мозга растягивается во времени, затрагивая как пренатальный, так и постнатальный период. Исходя из известной схемы созревания головного мозга [6], основанной в основном на нейрогистологических исследованиях (рис. 1), выделяют 7 основных морфогенетических процессов (пролиферация, миграция, дифференцировка, синаптогенез, апоптоз, глиогенез и миелинизация), с помощью которых можно достаточно подробно охарактеризовать созревание структур центральной нервной системы.

Эти процессы протекают, как правило, параллельно по законам взаимодействия и взаимопроникновения, тем не менее каждый из них можно охарактеризовать как отдельно, так и во взаимодействии с другими процессами. Морфологи объединяют эти процессы в гисто- и органогенез, но подобные понятия малопригодны для объяснения биохимических процессов, протекающих внутри клетки и на уровне синаптических контактов (синтез медиатора, его аксональный транспорт, депонирование в везикулах, высвобождение под влиянием нервного импульса, выделение в синаптическую щель, взаимодействие с рецепторами, распад или обратный захват пресинаптическим окончанием и т. д.). В еще меньшей степени можно охарактеризовать такие процессы, как созревание ферментных систем, участвующих в синаптической передаче, и систем поддержания процессов окислации/антиокислации, которые вовлекают многие субстратные и ферментные системы.

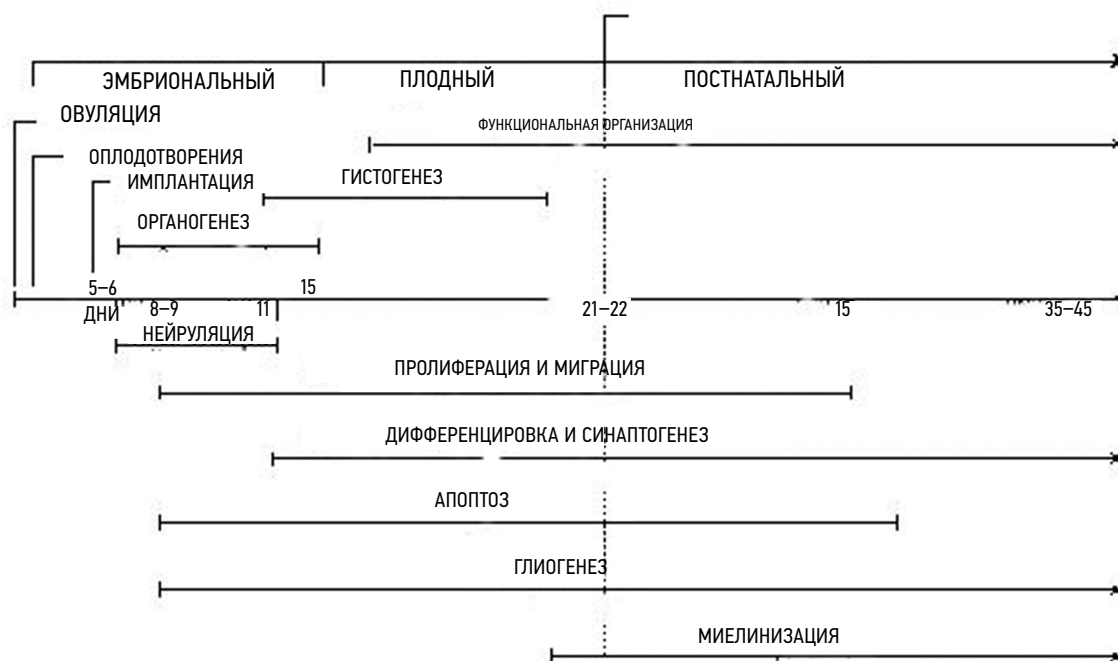


Рис. 1. Основные морфогенетические процессы, происходящие в развивающемся мозге крыс [6, с изменениями]. Центральная вертикальная черта разделяет пренатальный и постнатальный периоды развития. По центральной оси абсцисс указаны дни развития в пренатальный и постнатальный периоды

Fig. 1. Basic morphogenetic processes occurring in the developing rat brain [6, as modified]. A central vertical line separates the prenatal and postnatal periods of development. The central abscissa axis indicates the days of development in the prenatal and postnatal periods

Поэтому в качестве **цели** исследования мы выбрали изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню малонового альдегида и антиоксидантной защиты (АОЗ) головного мозга (активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона) эмбрионов и потомства крыс в разные сроки пре- и постнатального развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования предполагал изучение головного мозга эмбрионов и потомства самок крыс Вистар, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Были отобраны 39 беременных самок массой 220–250 г, от которых получено 176 эмбрионов и крысят разного пола и возраста, включая эмбрионы 3-го триместра беременности (13–17-й дни гестации) и крысят в возрасте от 1 до 14 нед. Самок и потомство содержали в условиях вивария при инвертированном свете в режиме 8:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C. Животные получали *ad libitum* сухой брикетированный корм и воду. В каждую группу животных включали по 10–12 особей.

В биохимических исследованиях исследовали цельный мозг эмбрионов или мозг крысят, полученных после эвтаназии. Головной мозг выделяли, освобождали от оболочек, промывали Na-фосфатным буфером (50 мМ при pH = 7,4), далее проводили гомогенизацию в том же буфере в соотношении 1 : 4–6 в пересчете на массу и объем буфера. Полученный гомогенат головного мозга центрифугировали в течение 25 мин при 4000 g. Осадок удаляли, а супернатант повторно центрифугировали в течение 60 мин при 15 000 g. Полученный супернатант использовали для определения активности супероксиддисмутазы (СОД) и уровня малонового диальдегида (МДА) как показателя ПОЛ. Для определения активности каталазы промежуточный осадок митохондриальной фракции один раз обрабатывали Na-фосфатным буфером (50 мМ при pH = 7,4) и проводили гомогенизацию в 1 % растворе Triton X-100 в качестве детергента в объеме, равном объему первоначально взятого гомогената. Отобранный гомогенат центрифугировали в течение 40 мин при 15 000 g. Активность каталазы определяли в супернатанте и выражали в мкМ H_2O_2 / мин · мг белка.

Состояние АОЗ головного мозга характеризовали 3 показателями: активностью СОД, каталазы и уровнем восстановленного глутатиона (ВГ), который определяли в 10 % гомогенате мозга, используя 25 мМ трис-HCl с 175 мМ KCl буфером при pH 7,4. Активность СОД определяли методом [7] по степени угнетения восстановления нитросинего тетразолия в присутствии феназинметасульфата и НАДН, соотнося с содержанием белка в пробах, оцененных унифицированным методом [8], и выражали в А/мг белка. Концентрацию ВГ измеряли по его реакции с избытком аллоксана [9] и выражали в мкМ/г. Уровень МДА как продукта ПОЛ определяли

по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [10] и выражали в мкМ/г белка.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ «GraphPad Prism 6» (Graphpad Software Inc., США). Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Активность ПОЛ в головном мозге эмбрионов, оцененная по содержанию МДА в ткани мозга, характеризовалась сравнительно низкими значениями, не превышающими 1–2 мкМ/г белка. Через 1–3 нед. после рождения уровень МДА в ткани мозга резко возрастал, постепенно снижаясь к 7–14-й неделе постнатального развития (рис. 2, *a*). Сходная, но менее выраженная закономерность зарегистрирована и для показателей АОЗ, в частности активности СОД (рис. 2, *b*) и уровня ВГ (рис. 2, *d*). В этих исследованиях показано, что в течение 1-й недели постнатального развития исследуемые показатели возрастают, но не так резко, как в случае с МДА. И прямо противоположную реакцию наблюдали в случае с каталазой, активность которой в головном мозге в пренатальный период была высокой (30–40 мкМ H_2O_2 / мин · мг белка), а после рождения значимо снижалась (рис. 2, *c*).

Следовательно, рождение крысят и 1-я неделя их жизни характеризуются скачкообразным повышением уровня МДА, мягким увеличением активности СОД и уровня ВГ, но значительным падением активности каталазы в ткани головного мозга. Период дальнейшего постнатального развития вплоть до половозрелости (14 нед., или 3-месячный возраст) не приводит к существенным изменениям в активности СОД, каталазы и концентрации ВГ, но вызывает 2-кратное падение уровня МДА в мозге, то есть уже в первые месяцы жизни у крыс складывается вполне стабильный статус ПОЛ и АОЗ мозговой ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приступая к обсуждению полученных результатов, прежде всего надо ответить на 2 основных вопроса:

1) насколько развивающийся мозг отличается от взрослого по показателям ПОЛ и АОЗ;

2) в какой мере можно перенести полученные результаты на традиционный подход к изучению функций головного мозга (двигательных, когнитивных, эмоциональных), основанный на оценке главным образом нейромедиаторных систем головного мозга?

На первый вопрос сразу напрашивается очевидный ответ: да, отличается, и значимо. Изучение динамики

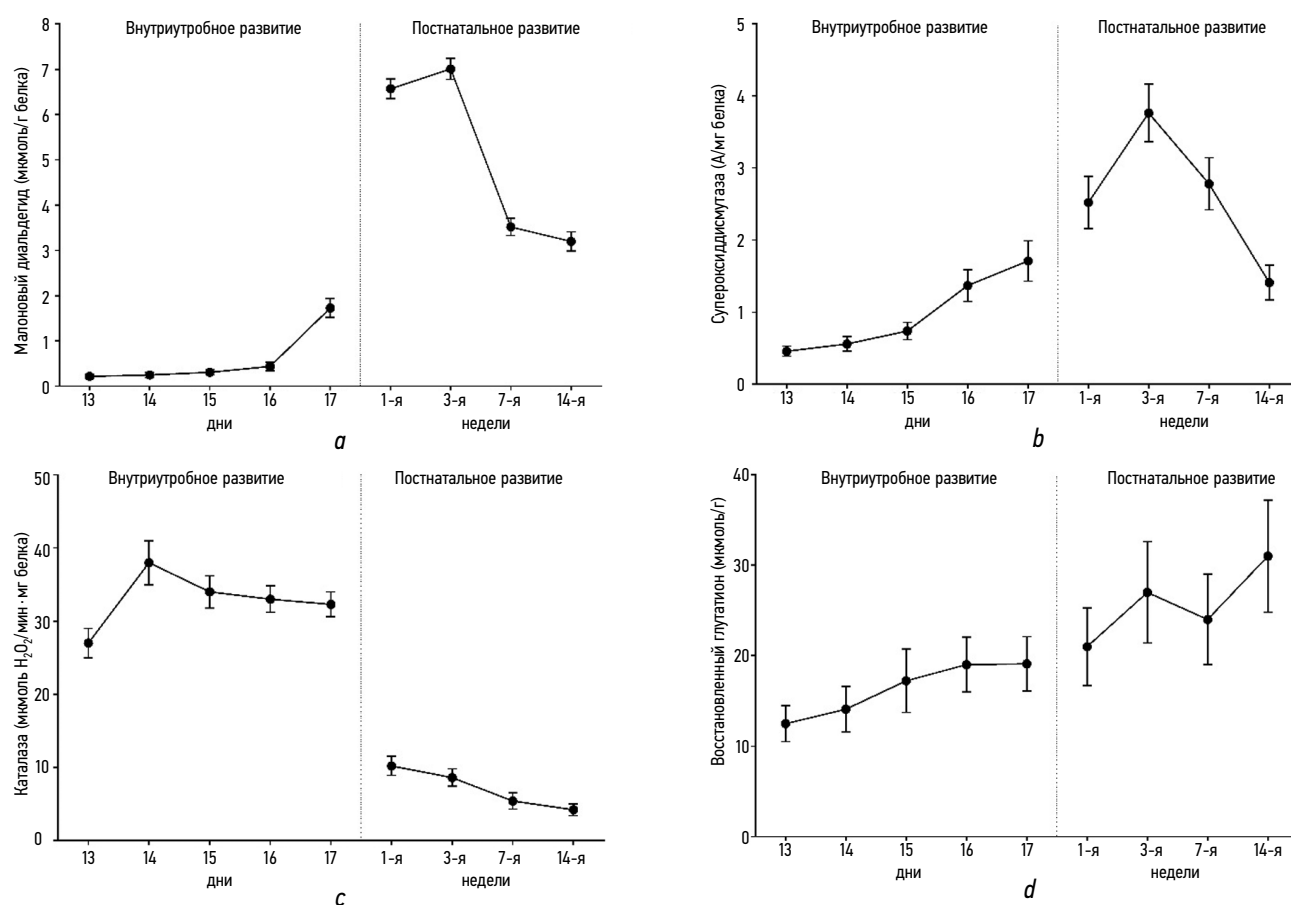


Рис. 2. Динамика показателей оксидации/антиоксидации ($M \pm m$) в головном мозге эмбрионов и потомства крыс разного возраста. По оси ординат — исследованные показатели; по оси абсцисс — время (дни, недели): *a* — малоновый диальдегид (мкмоль/г белка); *b* — супероксиддисмутаза (А/мг белка); *c* — каталаза (мкмоль H_2O_2 /мин · мг белка), *d* — восстановленный глутатион (мкмоль/г)

Fig. 2. Dynamics of oxidation/antioxidation parameters ($M \pm m$) in the brain of embryos and offspring of rats of different ages. The ordinate and abscissa show the studied indicators and time (days, weeks), respectively: *a* — malonic dialdehyde ($\mu\text{mol/g}$ protein); *b* — superoxide dismutase (A/mg protein); *c* — catalase ($\mu\text{mol } H_2O_2/\text{min} \cdot \text{mg}$ protein), *d* — reduced glutathione ($\mu\text{mol/g}$)

выбранных показателей ПОЛ и системы АОЗ показывает, что разные компоненты изученных систем по-разному изменяются в процессе созревания структур головного мозга. Так, касательно МДА, основного и традиционного лабораторного показателя ПОЛ, эти изменения достаточно драматичны, причем резкий скачок вверх мы регистрировали в 1-ю неделю постнатального периода, который составил возрастание показателя МДА в 3–3,5 раза в сравнении с пренатальным периодом (конец беременности).

По логике, на возрастание ПОЛ должны реагировать и системы АОЗ, чтобы компенсировать данные изменения в оксидантном статусе. Однако этого мы не наблюдаем, а видим мягкое повышение активности СОД и уровня ВГ в этот период. Что же касается активности каталазы, то она, напротив, резко падает приблизительно в 4 раза. Это указывает либо на недостаточную зрелость систем оксидации/антиоксидации, либо на еще не до конца сформированную гармонию биохимического управления этими процессами. По-видимому, оба допущения верны, на что указывают работы, выполненные как в нашей лаборатории [1, 3–5], так и других исследованиях [11].

По крайней мере, наш вывод относительно достаточно быстрого во времени формирования стабильного статуса систем ПОЛ и АОЗ в первые 3 нед. постнатального периода, по-видимому, имеет достаточно оснований.

Второй поставленный вопрос касается соотношения внутриклеточных процессов оксидации/антиоксидации и традиционных нейромедиаторных механизмов, которые привлекают для объяснения реализации разных функций головного мозга (моторной, когнитивной, эмоционально-мотивационной). С помощью введения разных нейротоксинов, избирательно разрушающих дофаминергические (6-гидроксидофамин) и серотонинергические (5,7-дигидрокситриптамиин) терминалы головного мозга, было показано, что критическими периодами в развитии этих нейротрансмиттерных систем являются 13–14-й дни пренатального периода и 4–10-й дни постнатального периода [12]. Поскольку моноаминергические нейромедиаторные системы определяют в большей степени эмоционально-мотивационные реакции животных и человека, их нарушения в рассматриваемые периоды времени следует оценить как критические для формирования девиантного

поведения, связанного с употреблением психоактивных средств [13]. Холинергическая нейротрансмиттерная система головного мозга в большей степени вовлекается в когнитивные процессы, в частности в процессы памяти, внимания, а также в осуществление моторных функций. Так как холинергическая система в головном мозге децентрализована и не представлена специализированными проводящими путями, как дофамин-, норадрен- и серотонинергические системы, она выполняет более универсальные функции и в большей степени сопряжена с процессами окисдации/антиоксидации. Специальные исследования В.И. Тиханова [14] показали, что холинергические механизмы тесно связаны с окисдательным статусом человека. К сожалению, В.И. Тиханов не рассматривал онтогенетические проблемы, связанные с холинергическими системами организма. Тем не менее в его исследованиях убедительно продемонстрировано, что активация М- и Н-холинергических механизмов активирует и систему окисдации/антиоксидации, а блокада этих рецепторов, напротив, умеренно ее подавляет [15, 16].

Приведенные данные в значительной степени подтверждают положение, что системы окисдации/антиоксидации в онтогенезе развиваются параллельно с нейромедиаторными системами головного мозга и во многом обуславливают их работу. Тогда становятся понятными и критические периоды в развитии обеих систем, и возможность сопоставления полученных данных с материалами по изучению становления нейромедиаторных систем головного мозга [3, 13, 17]. Привлечение же нейроморфологических представлений о становлении (гистогенезе) отдельных процессов, которые мы рассмотрели выше, к сожалению, мало приближает нас к проблеме функционального параллелизма в развитии нейромедиаторных и окисдательных систем головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Головной мозг эмбрионов характеризуется низкими значениями уровней малонового диальдегида, концентрация которого резко возрастает сразу после рождения крысят.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д., Яковлева О.А., Бурмистров С.О. Созревание окисдательных и антиокисдательных систем в раннем онтогенезе у крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2010. Т. 10, № 1. С. 2681–2687.
2. Байрамов А.А., Мещеров Ш.К. Отдаленные нейрорхимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинотропных препаратов // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8, № 1. С. 2286–2293.
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д. Критические периоды формирования дофаминергической системы // Доклады Академии наук. 2002. Т. 386, № 4. С. 565–569.

2. Сходная, но менее выраженная закономерность регистрируется и для показателей антиокисдательной защиты (активности СОД и уровня восстановленного глутатиона).

3. Прямо противоположная реакция наблюдается в случае с каталазой, активность которой в головном мозге в пренатальный период была высокой, а после рождения значительно снижалась.

4. В период дальнейшего постнатального развития вплоть до половозрелости (14 нед., или 3-месячный возраст) не происходит существенного изменения в активности СОД, каталазы и концентрации восстановленного глутатиона, но выявляется 2-кратное падение уровня малонового диальдегида в мозге, то есть уже в первые месяцы жизни у крыс складывается вполне стабильный статус ПОЛ и систем антиокисдательной защиты мозговой ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина — 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. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

4. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004. 208 с.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К., Могилевский Д.А. Внутриматочное введение 6-гидроксидофаминна беременным крысам снижает у потомства подкрепляющие свойства фенимина // Клиническая патофизиология. 2002. Т. 2, № 2. С. 46–49.
6. Vorhees C.V. Principles of behavioral teratology. In: Handbook of behavioral teratology / E.P. Riley, C.V. Vorhees, editors. New York: Plenum Press, 1986. P. 23–48. DOI: 10.1007/978-1-4613-2189-7_2

7. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лабораторное дело. 1983. № 10. С. 30–33.
8. Lowry O.H., Rosebrough N.Y., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J Biol Chem. 1951. Vol. 193, No. 1. P. 265–275. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6
9. Стальная И.Д., Горишвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. Москва: Медицина, 1977. С. 66–68.
10. Зарубина И.В., Миронова О.П. Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65, № 3. С. 28–30.
11. Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. Москва: Наука, 1999. 247 с.
12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К., Стрельцов В.Ф. Влияние нейрoхимического разрушения дофаминергических терминалей в раннем онтогенезе на эмоциональные формы поведения взрослых крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89, № 11. С. 1438–1450.
13. Шабанов П.Д., Ноздрачев А.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Серотонинергические механизмы формирования эмоционально-

го поведения в онтогенезе у крыс // Доклады Академии наук. 2003. Т. 393, № 4. С. 562–566.

14. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Холинергические механизмы регуляции свободнорадикального окисления липидов печени при холодовой адаптации у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 2. С. 41–48. DOI: 10.7816/RCF17241-48

15. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Окисление липидов микросом печени ферментативными и неферментативными механизмами в присутствии холинергических средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 2. С. 53–59. DOI: 10.7816/RCF17253-59

16. Тиханов В.И. Реципрокность между М- и Н-холинореактивными структурами ткани печени при анализе условий, субстратов и продуктов свободно-радикального окисления липидов печени при 5-дневном охлаждении крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 3. С. 51–58. DOI: 10.17816/RCF17351-58

17. Сташина Е.В., Полетаева А.О., Зеленер А.О., и др. Отдаленные пренатальные эффекты центральных М- и Н-холиноблокаторов на мотивационный компонент полового поведения у потомства крыс // Вестник Новгородского государственного университета. 2021. № 1. С. 94–100. DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100

REFERENCES

1. Shabanov PD, Yakovleva OA, Burmistrov SO. Sozrevanie oksidantnykh i antioksidantnykh sistem v rannem ontogeneze u kryс. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2010;10(1):2681–2687. (In Russ.)
2. Bairamov AA, Meshcherov ShK. Otdalennyye neurokhimicheskie ehffekty prenatal'nogo vozdviystviya selektivnykh M- i N-kholinotropnykh preparatov. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2008;8(1):2286–2293. (In Russ.)
3. Shabanov PD, Lebedev AA, Nozdachev AD. Kriticheskie periody formirovaniya dofaminergicheskoi sistemy. *Doklady Akademii nauk*. 2002;386(4):565–569. (In Russ.)
4. Shabanov PD, Meshcherov SHK, Lebedev AA. *Sindrom sotsial'noi izolyatsii*. Saint Petersburg: Ehlbi-SpB; 2004. 208 p. (In Russ.)
5. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK, Mogilevskii DA. Vnutriamnioticheskoe vvedenie 6-gidroksidofamina beremennym kryсам snizhaet u potomstva podkrepilyayushchie svoystva fenamina. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2002;2(2):46–49. (In Russ.)
6. Vorhees CV. Principles of behavioral teratology. Riley EP, Vorhees CV, editors. *Handbook of behavioral teratology*. New York: Plenum Press, 1986. P. 23–48. DOI: 10.1007/978-1-4613-2189-7_2
7. Dubinina EE, Sal'nikova LA, Efimova LF. Activity and isoenzyme spectrum of superoxide dismutase of human red cells and blood plasma. *Laboratornoe delo*. 1983;10(10):30–33. (In Russ.)
8. Lowry OH, Rosebrough NY, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265–275. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6
9. Stal'naya ID, Gorishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoi kisloty. Orekhovich VN, editor. *Sovremennyye metody v biokhimii*. Moscow: Meditsina; 1977. P. 66–68. (In Russ.)
10. Zarubina IV, Mironova OP. The effect of bemithyl on the glutathione system in rat liver under acute hypoxia conditions. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(3):28–30. (In Russ.)

11. Ugrumov MV. *Mekhanizmy neuroehndokrinnoi regulyatsii*. Moscow: Nauka; 1999. 247 p. (In Russ.)

12. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK, Strel'tsov VF. Vliyanie neurokhimicheskogo razrusheniya dofaminergicheskikh terminalей v rannem ontogeneze na ehmtsional'nye formy povedeniya vzroslykh kryс. *Russian Journal of Physiology*. 2003;89(11):1438–1450. (In Russ.)

13. Shabanov PD, Nozdachev AD, Lebedev AA, Meshcherov ShK. Serotoninergicheskie mekhanizmy formirovaniya ehmtsional'nogo povedeniya v ontogeneze u kryс. *Doklady Akademii nauk*. 2003;393(4):562–566. (In Russ.)

14. Tikhonov VI, Shabanov PD. Cholinergic mechanisms of regulation of free radical oxidation of the liver lipids in cold adaptation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):41–48. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF17241-48

15. Tikhonov VI, Shabanov PD. Okislenie lipidov mikrosom pecheni fermentativnymi i nefermentativnymi mekhanizmami v prisutstvii kholinergicheskikh sredstv. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):53–59. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF17253-59

16. Tikhonov VI. Reciprocity between muscarinic and nicotinic cholinoreactive structures of liver tissue in conditions, in substrates and in products of free radical oxidation of liver lipids in 5-day period of cooling in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):51–58. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF17351-58

17. Stashina EV, Poletaeva AO, Zelener AO, et al. Long-terms prenatal effects of central M- and N- holinoblockers on the motivational component of behavior in offspring of rats. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*. 2021;(1):94–100. (In Russ.) DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100

ОБ АВТОРАХ

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

Ирина Викторовна Зарубина, д-р биол. наук, профессор, старший преподаватель; ORCID: 0000-0002-7670-2864; e-Library SPIN: 1902-3574; e-mail: i.v.zarubina@list.ru

AUTHORS' INFO

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

Irina V. Zarubina, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), professor, senior lecturer; ORCID: 0000-0002-7670-2864; e-Library SPIN: 1902-3574; e-mail: i.v.zarubina@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

Научная статья

Кисспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства

И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, С.Г. Цикунов, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Нарушение сексуальной функции не является специфическим симптомом посттравматического стрессового расстройства, однако это частая клиническая жалоба. Как показывают результаты исследования, грызуны, подвергшиеся воздействию одного психотравмирующего события, демонстрируют нарушение поведения в тестах, предназначенных для оценки эмоционального поведения. В отношении полового поведения воздействие острого стресса приводит к снижению частоты эякуляции, а также к увеличению латентности первого полового акта, первой интросмиссии и эякуляции. Кисспептин — это нейропептид, играющий важную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Он также играет роль в половом поведении.

Цель. Изучить влияние однократного травмирующего события, вызванного хищником, на половое поведение и мотивацию у самцов крыс и скорректировать их с помощью гормональных и негормональных регуляторов.

Материалы и методы. Было использовано 60 копулятивно наивных самцов крыс Вистар в возрасте 90–100 дней массой 220–230 г, разделенных на 6 групп по 10 животных в каждой. Животные 1-й группы были интактными, в остальных группах моделировали посттравматическое стрессовое расстройство экспозицией с хищником (тигровый питон). В экспериментальных группах животные получали бусерелин, кисспептин-10 и йохимбин. Для оценки половой мотивации использовали камеру недостижимого подкрепления. Свободную локомоторную активность животных изучали в тесте «открытое поле». Для оценки стресса использовали тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Образцы крови и структур мозга собирали для твердофазного иммуноферментного анализа тестостерона и кортикостерона.

Результаты. Острый стресс, вызванный хищником, как животная модель посттравматического стрессового расстройства, значительно снижает некоторые компоненты половой мотивации у самцов крыс и повышает уровень кортикостерона в сыворотке крови. Как интраназальное, так и системное введение кисспептина повышает половую мотивацию у самцов крыс после хронического стресса. Бусерелин оказывает значительное влияние на секрецию тестостерона, но слабо влияет на половую мотивацию. Системное введение кисспептина частично восстанавливает выработку тестостерона у крыс в данной модели стрессового расстройства. Йохимбин не влияет на гормональный уровень и оказывает дезорганизующее воздействие на половую мотивацию у крыс. Ни один из использованных гормональных и негормональных регуляторов не оказал влияния на уровень кортикостерона.

Заключение. Полученные данные показывают, что воздействие стресса, вызванного хищником, в большей степени влияет на половую мотивацию и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, чем на продукцию половых гормонов. Это создает предпосылки для поиска новых механизмов, лежащих в основе регуляции репродуктивного поведения и влияния стрессовых факторов на его реализацию.

Ключевые слова: половое поведение; посттравматическое стрессовое расстройство; кисспептин; бусерелин; йохимбин; кортикостерон; крысы.

Как цитировать

Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Кисспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

Research Article

Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder

Ilja Yu. Tissen, Andrei A. Lebedev, Sergei G. Tsikunov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Sexual dysfunction is not a specific symptom of posttraumatic stress disorder (PTSD); however, it is a common clinical complaint. Rodents exposed to a traumatic event exhibit behavioral disturbances in tests designed to measure emotional behavior. In relation to sexual behavior, exposure to acute stress leads to a decrease in the frequency of ejaculation and an increase in latency to first intercourse, first intromission, and ejaculation. Kisspeptin is a neuropeptide that plays important roles in the functioning of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and sexual behavior.

AIM: To examine the effects of a single traumatic event caused by a predator on sexual behavior and motivation in male rats and correct them using hormonal and nonhormonal regulators.

MATERIALS AND METHODS: We used 60 copulatory-naïve male Wistar rats aged 90–100 days weighing 220–230 g, which were divided into six groups of 10 animals each. Animals of group 1 were intact; in the remaining groups, PTSD was modeled by exposure to a predator (tiger python). In the experimental groups, animals received buserelin, kisspeptin-10, and yohimbine. An unattainable reinforcement chamber was used to assess sexual motivation. The free locomotor activity of animals was evaluated in the “open-field” test. The elevated plus maze test was used to assess the effects of stress. Blood and brain samples were collected for testosterone and corticosterone enzyme-linked immunosorbent assay.

RESULTS: Acute predator stress, as an animal model of PTSD, significantly reduces several components of sexual motivation in male rats and increases serum corticosterone levels. After chronic stress, both intranasal and systemic administrations of kisspeptin increase sexual motivation in male rats. Buserelin significantly affected testosterone secretion but had slightly affected sexual motivation. Systemic administration of kisspeptin partially restored testosterone production in a rat model of stress disorder. Yohimbine did not affect hormonal levels and had a disruptive effect on sexual motivation in rats. None of the hormonal and nonhormonal regulators used affected corticosterone levels.

CONCLUSION: The findings indicate that exposure to predator stress has a greater effect on sexual motivation and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis than on sex hormone production. This necessitates searching for new mechanisms underlying the regulation of reproductive behavior and the influence of stress factors on its implementation.

Keywords: sexual behavior; posttraumatic stress disorder; kisspeptin; buserelin; yohimbine; corticosterone; rats.

To cite this article

Tissen IYu, Lebedev AA, Tsikunov SG, Shabanov PD. Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623033>

Received: 12.08.2023

Accepted: 24.10.2023

Published: 25.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — это связанное со стрессом состояние, возникающее после воздействия экстремального травмирующего события, такого как угроза смерти, тяжелая травма или сексуальное насилие. Даже косвенное воздействие, например, присутствие в качестве свидетеля чьей-либо травмы, может вызвать ПТСР. Нарушение сексуальной функции не является специфическим симптомом ПТСР, однако является частой клинической жалобой [1]. Грызун, подвергшийся воздействию однократного травмирующего события, как и люди, демонстрируют нарушение поведения в тестах, предназначенных для оценки эмоционального поведения [2]. Воздействие острого физического стрессора повышает уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В отношении полового поведения воздействие острого стресса приводит к снижению частоты эякуляции, а также к увеличению латентности для достижения первого полового акта, первой интормиссии и эякуляции. При ПТСР гомеостатические механизмы восстановления нарушены, что приводит к длительному состоянию повышенной возбудимости симпатической нервной системы. Измененная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) может играть определенную роль в обеспечении половой функции при ПТСР, поскольку уровень катехоламинов не регулируется во время полового возбуждения. Сообщается, что при ПТСР уровень кортизола снижен [1, 3]. Считается, что снижение уровня кортизола в момент переживания травмы способствует формированию продолжительного симпатического ответа. Тестостерон также связан с контекстным обуславливанием страха. У мышей снижение уровня тестостерона, вызванное кастрацией, приводит к значительному снижению проявления условных компонентов страха.

Кисспептин — это нейропептид, играющий важную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Кисспептин в основном вырабатывается в ростральной перивентрикулярной области третьего желудочка и дугообразном ядре гипоталамуса [4, 5]. Снижение уровня кисспептина вызывает гипогонадотропный гипогонадизм у человека и других млекопитающих через дерегуляцию гонадотропин-рилизинг гормона. Кисспептин также играет роль в половом поведении [6, 7]. Гормонально интактные самцы мышей-нокауты гена *kiss1r* не демонстрируют обонятельного распознавания партнера, несмотря на нормосмию, что подтверждается сопоставимым временем, проводимым с самцами и самками, в тесте свободного выбора [6].

Цель исследования — изучение влияния однократного травмирующего события, вызванного хищником, на поведение и половую мотивацию у самцов крыс и их коррекция с помощью гормональных и негормональных регуляторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. В данном исследовании использовали 60 копулятивно наивных самцов крыс линии Вистар в возрасте 90–100 дней массой 220–230 г, разделенных на 6 групп по 10 животных в каждой. Животные 1-й группы были интактными, а в остальных группах моделировали ПТСР путем однократного воздействия хищника [8]. Группу из 20–22 крыс помещали в террариум (1,2 × 0,7 × 1 м) с тигровым питоном, где одно из животных гибло в результате пищевого поведения хищника. Тестирование поведения начинали на 7-й день после воздействия. Одной из экспериментальных групп вводили физиологический раствор, а остальным группам — гормональные и негормональные регуляторы полового поведения.

Вещества. В 1-й экспериментальной группе животные получали аналог гонадолиберина — бусерелина ацетат («Фармсинтез», Россия) 2 мкг/мл интраназально (и/наз) 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и 0,9 % раствор хлорида натрия внутривентрикулярно (в/б) 200 мкл. 2-я группа получала кисспептин-10 (Институт особо чистых биопрепаратов, Россия) 0,15 мкг/мл и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и 0,9 % раствор хлорида натрия в/б 200 мкл. 3-я группа получала 0,9 % раствор хлорида натрия и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и кисспептин-10 0,15 мкг/мл в/б 200 мкл. 4-я группа получала 0,9 % раствор хлорида натрия и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и йохимбина гидрохлорид («Здоровье», Украина) 1 мг/мл в/б 200 мкл. Контрольные животные получали 0,9 % раствор хлорида натрия и/наз 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) и в/б 200 мкл.

Поведенческие тесты. Для оценки аппетита поведения использовалась камера близости вознаграждения на открытом поле из оргстекла [9]. Открытое поле (85 × 35 × 50 см) оборудовалось камерой с прозрачной перфорированной стенкой (15 × 35 × 50 см), установленной на одном конце. Передняя перфорированная стенка позволяет испытуемым подходить и исследовать (обнюхивать) животное (самку в стадии эструса) в камере, но предотвращает тактильный контакт или копуляцию. В день перед тестированием аппетита поведения все испытуемые были адаптированы в установку в течение 30 мин.

Поведение самцов регистрировали на видео в темной комнате с красным светом в течение 10 мин. Открытое поле и клетку со стимулом протирали 3 % перекисью водорода в промежутках между опытами, чтобы устранить обонятельные раздражители. В качестве показателей мотивации полового возбуждения для каждого животного использовали время, затраченное на обнюхивание клетки с самкой, количество попыток достичь самки и латентное время перед этим.

Свободную двигательную активность животных изучали в тесте «открытое поле». Установка представляет собой круглую арену диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всему открытому полю расположено 16 отверстий,

каждое диаметром 3 см, предназначенных для выявления видового компонента исследовательской активности у грызунов. Животных помещали в центр поля и наблюдали за ними в течение 3 мин. Комплексное поведение в открытом поле включало следующие единичные акты: локомоция, обнюхивание, поворот на месте, вставание на задние лапы, стойка с упором на стену, груминг, заглядывание в норки, замирание, покой.

Для оценки стресса использовали тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Лабиринт представляет собой конструкцию, состоящую из 2 открытых рукавов 50×10 см и 2 закрытых рукавов 50×10 см с открытой верхней частью, расположенных перпендикулярно друг другу. Высота над полом составляла 1 м. Животных помещали в центр лабиринта. Регистрировали время, проведенное в закрытом и открытом рукавах, свешивания в открытом рукаве и количество актов груминга. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Иммуноферментный анализ. Образцы крови и структур мозга были собраны через 30 мин после введения вещества. Сыворотку отделяли с помощью центрифуги (8000 об/мин). Структуры мозга гомогенизировали в жидком азоте и суспендировали в фосфатном буфере. Образцы были заморожены и хранились при температуре -80°C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы «Тестостерон» — стероид ИФА («Алкор-Био», Россия). Концентрацию кортикостерона в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы «Corticosterone EIA Kit» (Cloud-Clone Corp., Китай). Анализы проводились в соответствии с инструкцией производителя.

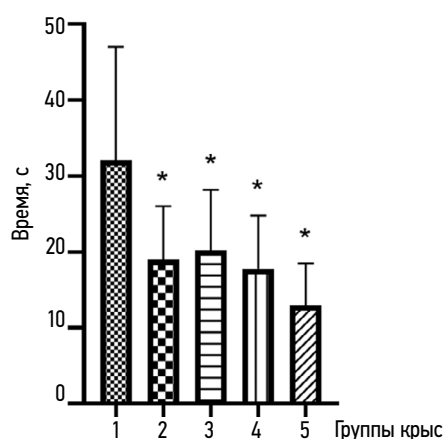


Рис. 1. Время нахождения в светлом рукаве приподнятого крестообразного лабиринта: по оси ординат — время (с), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 5 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 1. Time spent in the light arm of the elevated plus maze. The ordinate and abscissa axes present the time (sec) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + buserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 5 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ to control

Статистика. Для статистической обработки полученных количественных данных использовали программы GraphPad Prism v.5 и SPSS SigmaStat 3.0. С целью оценки соответствия распределений случайных величин гауссовскому использовался критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальной групп использовали непараметрический критерий Уилкоксона для парных сравнений и метод однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию Ньюмена–Кейлса. Данные представлены как «среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первая задача эксперимента заключалась в измерении компонентов поведения, связанных со стрессом, в открытом поле и приподнятом крестообразном лабиринте.

В приподнятом крестообразном лабиринте (рис. 1) стрессированные крысы показали меньшее время, проведенное в светлом рукаве ($19,0 \pm 6,8$ с против $32,2 \pm 15,1$ с), по сравнению с контрольной группой. Этот эффект не был значительно скорректирован кисспептином ($17,2 \pm 7,7$ с), бусерелином ($20,2 \pm 7,9$ с) или йохимбином ($13,2 \pm 5,5$ с).

В открытом поле стрессированные крысы показали уменьшенное количество обнюхиваний ($2,8 \pm 0,8$ против $7,5 \pm 1,1$), но вдвое увеличенное количество замираний ($10,0 \pm 1,0$ против $4,5 \pm 1,5$; $p < 0,05$). Введение кисспептина в 2 раза увеличивало локомоторную активность ($36,9 \pm 8,6$ против $17,5 \pm 4,5$; $p < 0,05$) и снижало число замираний ($2,4 \pm 1,0$; $p < 0,05$) по сравнению со стрессированными крысами. Введение бусерелина увеличивало количество обнюхиваний до $6,9 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Крысы после введения йохимбина демонстрировали увеличение числа обнюхиваний до $8,9 \pm 2,6$ ($p < 0,05$) и груминга ($9,9 \pm 2,6$ против $3,5 \pm 1,5$; $p < 0,01$).

Вторая задача эксперимента заключалась в измерении поведенческих компонентов половой мотивации, таких как количество попыток достичь самки, латентное время перед попыткой и время, проведенное рядом с клеткой самки (рис. 2–4).

Вызванный хищником стресс не оказал существенного влияния на латентность ($8,9 \pm 8,4$ с против $4,3 \pm 3,9$ с в контроле), но значительно снизил количество попыток достичь самки ($14,9 \pm 3,8$ против $19,6 \pm 4,1$ в контроле; $p < 0,05$) и время, проведенное возле самки ($266,6 \pm 30,3$ с против $372,3 \pm 37,8$ с в контроле; $p < 0,05$). Бусерелин не оказал существенного влияния ни на один из параметров (латентность $7,3 \pm 6,2$ с; количество попыток $13,4 \pm 4,6$ с; время нахождения возле самки $254,1 \pm 45,3$ с). Внутривбрюшинное, но не интраназальное введение кисспептина снизило латентность ($2,2 \pm 1,2$ с в/бр против $2,5 \pm 2$ с и/наз). Как внутривбрюшинное, так и интраназальное введение кисспептина увеличивало время, проведенное возле клетки с самкой ($330 \pm 47,2$ с в/бр; $p < 0,01$ и $327 \pm 29,5$ с и/наз;

$p < 0,01$), и не влияло на количество попыток достичь самки ($17,3 \pm 4,5$ в/бр и $19,2 \pm 3,5$ и/наз). Йохимбин значительно уменьшил латентность ($1,4 \pm 0,7$ с; $p < 0,01$) и время, проведенное возле самки ($204 \pm 39,4$ с; $p < 0,01$), но не повлиял на количество попыток ($12,6 \pm 3,9$).

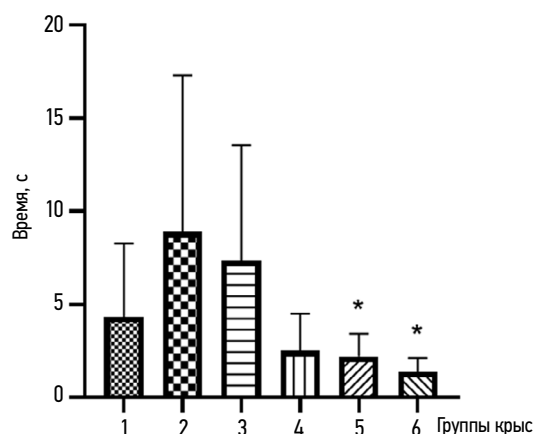


Рис. 2. Латентное время до первой попытки достичь самки в тесте appetentного поведения: по оси ординат — время (с), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривенно; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 2. Latent time before the first attempt to reach the female in the appetitive behavior test. The ordinate and abscissa axes present time (sec) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + buserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ to control

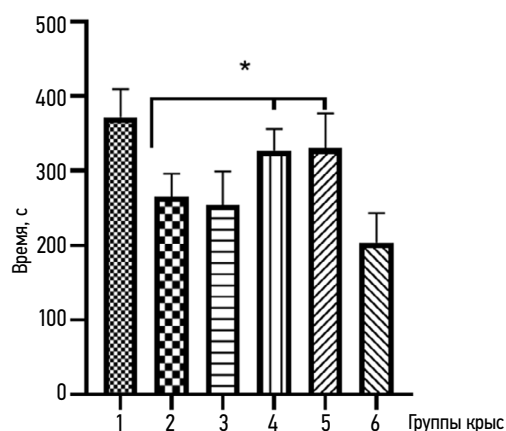


Рис. 4. Время, проведенное возле самки, в тесте appetentного поведения: по оси ординат — время (с), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривенно; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ между 2-й и 5-й группами.

Fig. 4. Time spent near the female in the appetitive behavior test. The ordinate and abscissa axes present time (sec) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + buserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ between groups 2 and 5

Третьей задачей эксперимента было измерение концентрации тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови. Вызванный хищником стресс не оказал существенного влияния на уровень тестостерона ($8,6 \pm 4,5$ мкг/л против $13,5 \pm 7,1$ мкг/л). Прием бусерелина увеличил

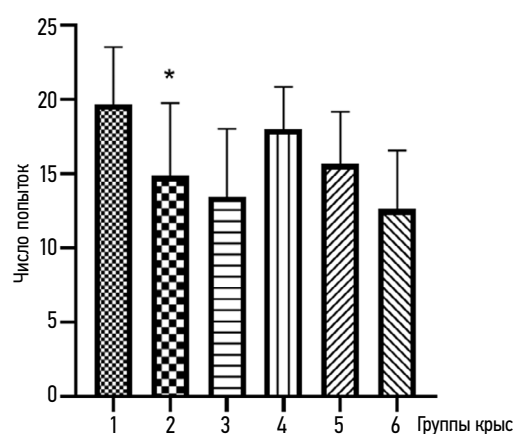


Рис. 3. Число попыток достичь самки в тесте appetentного поведения: по оси ординат — число попыток, по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривенно; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 3. Number of attempts to reach the female in the appetitive behavior test. The ordinate and abscissa axes show the number of attempts and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + buserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ to control

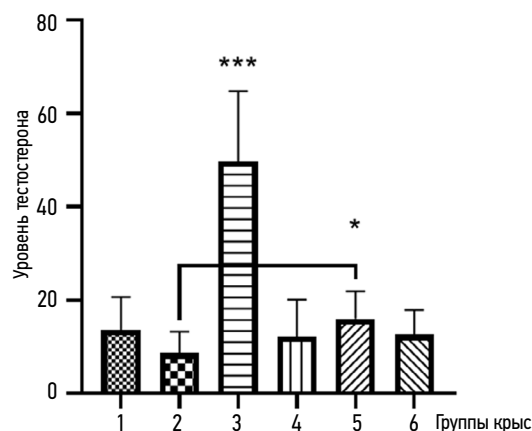


Рис. 5. Уровень тестостерона в сыворотке крови крыс: по оси ординат — уровень тестостерона (мкг/л), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 внутривенно; 5 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально; 6 — крысы с ПТСР + йохимбин. * $p < 0,05$ между 2-й и 5-й группами, *** $p < 0,01$ ко всем группам, кроме 3-й

Fig. 5. Level of testosterone in the blood serum of rats. The ordinate and abscissa axes present the testosterone level ($\mu\text{g/L}$) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + buserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intraperitoneally; 5 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally; 6 — rats with PTSD + yohimbine. * $p < 0.05$ between the second and fifth groups, *** $p < 0.01$ to all groups except for the third group

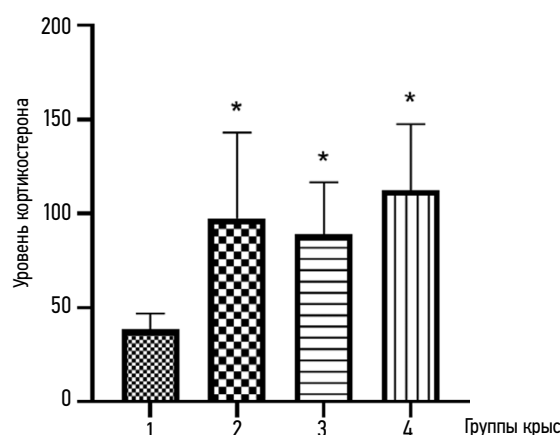


Рис. 6. Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс: по оси ординат — уровень кортикостерона (мкг/л), по оси абсцисс — группы крыс: 1 — контроль (интактные); 2 — крысы с ПТСР; 3 — крысы с ПТСР + бусерелин; 4 — крысы с ПТСР + кисспептин-10 интраназально. * $p < 0,05$ к контролю

Fig. 6. Level of corticosterone in the blood serum of rats. The ordinate and abscissa axes present the level of corticosterone (µg/L) and groups of rats, respectively: 1 — control (intact); 2 — rats with PTSD; 3 — rats with PTSD + buserelin; 4 — rats with PTSD + kisspeptin-10 intranasally. * $p < 0.05$ to control

концентрацию тестостерона приблизительно в 5 раз, до $49,7 \pm 15$ мкг/л ($p < 0,01$). Интраназальное введение кисспептина ($12,2 \pm 7,8$ мкг/л) и йохимбина ($12,5 \pm 5,3$ мкг/л) не повлияло на уровень тестостерона. Внутривбрюшинное введение кисспептина повышало уровень тестостерона по отношению к стрессированным ($16 \pm 5,8$ мкг/л против $8,6 \pm 4,5$ мкг/л; $p < 0,05$), но не по отношению к интактным животным (рис. 5). Вызванный хищником стресс значительно повышал уровень кортикостерона ($97,5 \pm 45,6$ мкг/л против $38,4 \pm 8,5$ мкг/л; $p < 0,05$). Ни бусерелин ($89,0 \pm 27,8$ мкг/л), ни интраназальное введение кисспептина ($112,4 \pm 35,8$ мкг/л) не повлияли на уровень кортикостерона у стрессированных животных (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование показывает, что стресс, вызванный хищником, влияет на половую мотивацию и уровень кортикостерона у самцов крыс, но не влияет на выработку половых стероидов. Гормональные и нейронные системы, активируемые при нормальном половом влечении и поведении и при ПТСР, очень похожи. Сексуальные стимулы активируют симпатическую нервную систему, увеличивая потребление кислорода и усиливая циркуляцию крови. Однако для здоровой половой функции необходим оптимальный баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой [3, 10]. В случае симпатической гиперактивации половая функция может быть нарушена. Уменьшение времени, проведенного рядом с самкой, у крыс, которым вводили йохимбин, можно рассматривать как разрушительное действие симпатической нервной системы в модели ПТСР [11]. Роль ГНС в реализации половой функции противоречива [12–14]. Умеренные уровни

кортизола могут соответствовать половому возбуждению. Напротив, высокие или низкие уровни могут действовать угнетающе. Мужчины с психогенной эректильной дисфункцией также демонстрируют высокий уровень кортизола и тревожность [14]. В нашем исследовании показано повышение уровня кортикостерона у крыс в модели ПТСР. Ни одно из использованных веществ не влияло на уровень кортикостерона в сыворотке крови. Кисспептиновые нейроны в дугообразном ядре активируют нейроны, продуцирующие гонадолиберин в гипоталамусе и его секрецию [4, 6, 15]. Воздействие стрессовых стимулов в раннем возрасте нарушает сроки полового созревания и снижает уровень мРНК Kiss1 в медиальной преоптической области (mPOA) у пубертатных крыс [5]. Постеродорсальная медиальная область миндалины, где были обнаружены нейроны, реагирующие на кисспептин, ассоциирована с реакциями на феромоны, что позволяет предполагать, возможную роль кисспептина в регуляции полового поведения [5, 6, 16, 17]. Как в настоящем исследовании, так и ранее мы поддерживаем идею стероидно-независимого механизма эффектов кисспептина [18]. Мы показали, что интраназальное введение кисспептина-10 вызывает формирование условной реакции предпочтения места у крыс [19]. Это позволяет предположить, что кисспептин-10 способен вызывать активацию системы вознаграждения или областей мозга, ассоциированных с ней, что приводит к формированию эмоционально положительного состояния у животного. Низкие дозы бусерелина ацетата могут вызывать преходящее повышение уровня тестостерона и могут быть полезны для стимуляции либидо у некоторых млекопитающих [12]. В данном исследовании, как и ранее, нам не удалось продемонстрировать этот эффект у крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый стресс, вызванный хищником, как животная модель ПТСР значительно снижает некоторые компоненты половой мотивации у самцов крыс и повышает уровень кортикостерона в сыворотке крови. Как интраназальное, так и системное введение кисспептина-10 повышает половую мотивацию у самцов крыс после хронического стресса. Бусерелин оказывает значительное влияние на секрецию тестостерона, но слабо влияет на половую мотивацию. Системное введение кисспептина частично восстанавливает выработку тестостерона у крыс в модели ПТСР. Йохимбин не влияет на гормональный уровень и оказывает дезорганизующее воздействие на половую мотивацию в модели ПТСР у крыс. Ни один из использованных гормональных и негормональных регуляторов не оказал влияния на уровень кортикостерона. Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие стресса, вызванного хищником, больше влияет на половую мотивацию и ГНС, чем на продукцию половых гормонов. Это создает предпосылки для поиска новых механизмов, лежащих в основе регуляции репродуктивного поведения и влияния стрессовых факторов на его реализацию.

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. Лебедев, С.Г. Цикунов — написание статьи, анализ данных; И.Ю. Тиссен, 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-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

Этический комитет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол № 6 от 14.06.2022.

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. Lebedev, S.G. Tsikunov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; I.Yu. Tissen, 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-2023-0001 “Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders”.

Local ethic committee. Approved 14.06.2022, protocol No. 6 by Institute of Experimental Medicine ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaplan P.M. Post-traumatic stress syndrome and sexual dysfunction // *J Sex Marital Ther.* 1989. Vol. 15, No. 1. P. 74–77. DOI: 10.1080/00926238908412849
2. Hawley W.R., Grissom E.M., Belkin M.N., et al. Decreased sexual motivation and heightened anxiety in male Long-Evans rats are correlated with the memory for a traumatic event // *Arch Sex Behav.* 2013. Vol. 42, No. 4. P. 659–668. DOI: 10.1007/s10508-012-0017-5
3. Yehuda R., Lehrner A., Rosenbaum T.Y. PTSD and sexual dysfunction in men and women // *J Sex Med.* 2015. Vol. 12, No. 5. P. 1107–1119. DOI: 10.1111/jsm.12856
4. Harter C.J.L., Kavanagh G.S., Smith J.T. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism // *J Endocrinol.* 2018. Vol. 238, No. 3. P. 173–183. DOI: 10.1530/JOE-18-0108
5. Trevisan C.M., Montagna E., de Oliveira R., et al. Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction // *Cell Physiol Biochem.* 2018. Vol. 49, No. 4. P. 1259–1276. DOI: 10.1159/000493406
6. Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G., et al. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice // *J Neuroendocrinol.* 2018. Vol. 30, No. 3. ID e12572. DOI: 10.1111/jne.12572
7. Mills E.G., 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
8. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н., и др. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016. Т. 14, № 4. С. 32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41
9. Bai Y., Li Y., Lv Y., et al. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal // *Front Behav Neurosci.* 2014. Vol. 8. ID 23. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00023
10. Ågmo A., Laan E. Sexual incentive motivation, sexual behavior, and general arousal: Do rats and humans tell the same story? // *Neurosci Biobehav Rev.* 2022. Vol. 135. ID 104595. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104595
11. Southwick S.M., Morgan C.A. III, Charney D.S., High J.R. Yohimbine use in a natural setting: Effects on posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatry.* 1999. Vol. 46, No. 3. P. 442–444. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00107-9
12. Barlow D.H., Sakheim D.K., Beck J.G. Anxiety increases sexual arousal // *J Abnorm Psychol.* 1983. Vol. 92, No. 1. P. 49–54. DOI: 10.1037/0021-843X.92.1.49
13. Evuarherhe O., Leggett J.D., Waite E.J., et al. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat // *J Physiol.* 2009. Vol. 15, No. 587-12. P. 2977–2985. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.168393
14. Hamilton L.D., Rellini A.H., Meston C.M. Cortisol, sexual arousal, and affect in response to sexual stimuli // *J Sex Med.* 2008. Vol. 5, No. 9. P. 2111–2118. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00922.x
15. Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C., et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms // *Physiol Rev.* 2012. Vol. 92, No. 3. P. 1235–1236. DOI: 10.1152/physrev.00037.2010
16. 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
17. Stephens S.B., Kauffman A.S. Regulation and possible functions of kisspeptin in the medial amygdala // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017. Vol. 8. ID 191. DOI: 10.3389/fendo.2017.00191
18. Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R., et al. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats // *Georgian Med News.* 2022. No. 323. P. 122–125.
19. Тиссен И.Ю., Чепик П.А., Лебедев А.А., и др. Условная реакция предпочтения места ксипептина-10 // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2021. Т. 19, № 1. С. 47–53. DOI: 10.17816/RCF19147-53
20. Sieme H., Troedsson M.H., Weinrich S., Klug E. Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season // *Theriogenology.* 2004. Vol. 61, No. 1. P. 159–171. DOI: 10.1016/s0093-691x(03)00205-x

REFERENCES

1. Kaplan PM. Post-traumatic stress syndrome and sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther.* 1989;15(1):74–77. DOI: 10.1080/00926238908412849
2. Hawley WR, Grissom EM, Belkin MN, et al. Decreased sexual motivation and heightened anxiety in male Long-Evans rats are correlated with the memory for a traumatic event. *Arch Sex Behav.* 2013;42(4):659–668. DOI: 10.1007/s10508-012-0017-5
3. Yehuda R, Lehrner A, Rosenbaum TY. PTSD and sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med.* 2015;12(5):1107–1119. DOI: 10.1111/jsm.12856
4. Harter CJL, Kavanagh GS, Smith JT. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *J Endocrinol.* 2018;238(3):173–183. DOI: 10.1530/JOE-18-0108
5. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, et al. Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(4):1259–1276. DOI: 10.1159/000493406
6. Adekunbi DA, Li XF, Lass G, et al. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(3):e12572. DOI: 10.1111/jne.12572
7. Mills EG, O'Byrne KT, Comninou AN. Kisspeptin as a behavioral hormone. *Semin Reprod Med.* 2019;37(2):56–63. DOI: 10.1055/s-0039-3400239
8. Tsikunov SG, Pshenichnaya AG, Klyueva NN, et al. Vital stress causes long-lasting behavioral disorders and lipid metabolism deviations in female rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2016;14(4):32–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14432-41
9. Bai Y, Li Y, Lv Y, et al. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:23. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00023
10. Ågmo A, Laan E. Sexual incentive motivation, sexual behavior, and general arousal: Do rats and humans tell the same story? *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;135:104595. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104595
11. Southwick SM, Morgan CA III, Charney DS, High JR. Yohimbine use in a natural setting: Effects on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46(3):442–444. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00107-9
12. Barlow DH, Sakheim DK, Beck JG. Anxiety increases sexual arousal. *J Abnorm Psychol.* 1983;92(1):49–54. DOI: 10.1037/0021-843X.92.1.49
13. Evuarherhe O, Leggett JD, Waite EJ, et al. Organizational role for pubertal androgens on adult hypothalamic-pituitary-adrenal sensitivity to testosterone in the male rat. *J Physiol.* 2009;15(587-12):2977–2985. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.168393
14. Hamilton LD, Rellini AH, Meston CM. Cortisol, sexual arousal, and affect in response to sexual stimuli. *J Sex Med.* 2008;5(9):2111–2118. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00922.x
15. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1235–1236. DOI: 10.1152/physrev.00037.2010
16. 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
17. Stephens SB, Kauffman AS. Regulation and possible functions of kisspeptin in the medial amygdala. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:191. DOI: 10.3389/fendo.2017.00191
18. Tissen I, Magarramova L, Badrutdinov R, et al. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats. *Georgian Med News.* 2022;(323):122–125.
19. Tissen IY, Chepik PA, Lebedev AA, et al. Conditioned place preference of kisspeptin-10. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(1):47–53. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF19147-53
20. Sieme H, Troedsson MH, Weinrich S, Klug E. Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season. *Theriogenology.* 2004;61(1):159–171. DOI: 10.1016/S0093-691X(03)00205-X

ОБ АВТОРАХ

***Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; адрес: ул. Акад. Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Илья Юрьевич Тиссен, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; e-mail: iljatis@mail.ru

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

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med., Pharmacology), professor and head, SV Anichkov DepT of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; address: 12, Acad Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Ilja Yu. Tissen, Cand. Sci. (Biol., Pharmacology), senior researcher; e-mail: iljatis@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), head of the laboratory; ORCID: 0000-0003-0297-0425; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Sergey G. Tsikunov, Dr. Sci. (Med), professor, head of the laboratory; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.099.08:616.24-005.98

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn569238>

Научная статья

Влияние экспериментальной терапии на газовый и кислотно-основной состав крови в динамике токсического отека легких

П.А. Торкунов¹, А.В. Земляной², О.В. Торкунова³, П.Д. Шабанов⁴¹ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. п. Кузьмолковский, Ленинградская область, Россия;³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Настоящая работа представляет собой часть расширенного изыскания, состоявшего в поиске способов предотвращения и лечения токсического отека легких.

Цель. Изучение газотранспортной функции, кислотно-основного состояния и газового состава крови в динамике экспериментального токсического отека легких и влияния на них экспериментальной терапии комбинацией лекарственных средств, показавших свою эффективность в предварительных исследованиях.

Материалы и методы. Токсический отек легких моделировали путем ингаляционного отравления мышей фосгеном в затравочной камере в дозе, соответствующей LC_{50} . Определение параметров газового и кислотно-основного состава крови осуществляли при помощи газоанализатора через 3 и 24 ч после отравления. Части животных через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола) 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и апротинина (контрикала) 250 ЕД/кг.

Результаты. Через 3 ч после отравления в крови отравленных животных были обнаружены изменения газового состава крови, параметров газотранспортной функции крови, а через 24 часа после отравления — нарушение кислотно-основного состояния. Применение лечебной комбинации препаратов, состоящей из димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола), диклофенака натрия и апротинина (контрикала), приводило к частичной нормализации измененных параметров газового состава крови и параметров газотранспортной функции крови, но не сопровождалось нормализацией кислотно-основного состояния крови. Исследование действия самой рецептуры на изучаемые параметры интактных животных продемонстрировало выраженное отрицательное влияние на газовый состав крови. Лечение отека легких препаратом сравнения унитиолом не сопровождалось нормализацией газового состава и кислотно-основного состояния отравленных животных.

Заключение. Лечение токсического отека легких комбинацией лекарственных препаратов приводило к улучшению газового состава и газотранспортной функции крови.

Ключевые слова: отек легких; фосген; отравление; газы крови; кислотно-основной состав крови; экспериментальное лечение; унитиол; диклофенак натрия; апротинин.

Как цитировать

Торкунов П.А., Земляной А.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Влияние экспериментальной терапии на газовый и кислотно-основной состав крови в динамике токсического отека легких // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 245–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn569238>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn569238>

Research Article

Effect of experimental therapy on the gas and acid–base composition of the blood in the dynamics of toxic pulmonary edema

Pavel A. Torkunov¹, Aleksandr V. Zemlyanoy², Olga V. Torkunova³, Petr D. Shabanov⁴¹ City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical and Biological Agency, Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia;³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;⁴ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: This study is part of an extended research on finding ways to prevent and treat toxic pulmonary edema. This study aimed to examine the gas transport function, acid–base state, and gas composition of blood in the dynamics of experimental toxic pulmonary edema and the effect on them of experimental therapy with a combination of drugs that have shown effectiveness in preliminary studies.

MATERIALS AND METHODS: Toxic edema of the lungs was modeled in mice by inhalation of toxic doses of phosgene LC₅₀. Gas and acid–base composition parameters of the blood were determined using a gas analyzer 3 and 24 h after poisoning. Thirty minutes after poisoning, parts of the animals were injected intraperitoneally with a complex of drugs consisting of natrii dimercaptopropansulfonas (unithiol) 150 mg/kg, diclofenac sodium 35.0 mg/kg, and aprotinin (contrikal) 250 IU/kg.

RESULTS: The results revealed 3 h after poisoning of animals, changes in the gas composition and parameters of the gas transport function in the blood were detected, and 24 h after poisoning, impaired acid–base balance was noted. The use of a therapeutic combination of drugs consisting of sodium dimercaptopropanesulfonate (unithiol), sodium diclofenac, and aprotinin (kontrikal) led to the partial normalization of the altered parameters of the blood gas composition and parameters of the blood gas transport function but was not accompanied by the normalization of the acid–base state of the blood. The formulation demonstrated a pronounced negative effect on the blood gas composition in intact animals. The treatment of pulmonary edema with the comparison drug unithiol did not result in the normalization of the gas composition and acid–base state of the poisoned animals.

CONCLUSION: The treatment of toxic pulmonary edema with a combination of medications led to an improvement in the gas composition and gas transport function of the blood.

Keywords: pulmonary edema; phosgene; poisoning; blood gases; acid–base composition of blood; experimental treatment; unithiol; diclofenac sodium, aprotinin.

To cite this article

Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Torkunova OV, Shabanov PD. Effect of experimental therapy on the gas and acid–base composition of the blood in the dynamics of toxic pulmonary edema. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):245–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn569238>

Received: 12.08.2023

Accepted: 24.10.2023

Published: 25.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Настоящая работа представляет собой часть расширенного изыскания, состоявшего в поиске способов предотвращения и лечения токсического отека легких (ТОЛ). Одним из основных патогенетических звеньев ТОЛ является затруднение диффузии газов через альвеолокапиллярную мембрану [1–3], в результате чего изменяются кислотно-основное состояние и газовый состав крови [4–7].

Цель исследования — изучение газотранспортной функции, кислотно-основного состояния и газового состава крови в динамике экспериментального ТОЛ и влияния на них экспериментальной терапии комбинацией лекарственных средств, показавших свою эффективность в предварительных исследованиях [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых беспородных мышак-самцах массой 18–20 г. Токсический отек легких (ТОЛ) моделировали путем ингаляционного отравления животных фосгеном в затравочной камере в дозе, соответствующей LC_{50} [5]. Животных декапитировали и получали смешанную (преимущественно венозную) кровь. В крови определяли pH, парциальное давление кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2), содержание общего гемоглобина (tHb), оксигемоглобина (O_2Hb), карбоксигемоглобина (COHb), метгемоглобина (MetHb), восстановленного (редуцированного) гемоглобина (RHb), кислородное насыщение (sO_2m), концентрацию кислорода (O_{2ct}) и кислородную емкость (O_{2cap}), парциальное давление кислорода при 50 % насыщении крови (P_{50}), содержание общего диоксида углерода (tCO₂), содержание истинного (HCO_3^-) и стандартного бикарбоната (SBC), актуальный (BE_b) и стандартный избыток оснований (BE_{ecf}), анионную разницу. Измерение проводили с использованием газоанализатора «Synthesis 45»

(Instrumentation Laboratory, USA), через 30 мин, 3 и 24 ч после начала эксперимента. Через 30 мин после отравления осуществляли внутрибрюшинное введение комплекса препаратов, состоящего из димеркаптопропансульфоната натрия (униитола) 150 мг/кг, диклофенака натрия 35 мг/кг и аprotинина (контрикала) 250 ЕД/кг. Как показали ранее проведенные эксперименты, введение данного комплекса мышам после отравления оксидами азота позволяет увеличить выживаемость отравленных животных и снизить выраженность ТОЛ [8]. В качестве препарата сравнения использовали димеркаптопропансульфонат натрия (униитол) в той же дозе, в которой он применялся в лечебной комбинации препаратов — 150 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Параллельно оценивали влияние комплекса препаратов на исследуемые показатели крови интактных животных. Статистическую обработку результатов проводили по общепринятому методу с использованием *t*-критерия Стьюдента и прикладного пакета статистических программ для персонального компьютера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что через 30 мин после инициации токсического отека легких ни один из показателей газового состава и газотранспортной функции крови экспериментальных животных не изменялся. Значимые изменения этих показателей обнаруживались только через 3 часа после отравления пульмонотоксикантом (табл. 1).

Установлено, что через 3 ч после отравления показатель pH крови, характеризующий кислотно-основное состояние и являющийся одним из самых «жестких» параметров крови, сместился в кислую сторону.

В группе отравленных фосгеном животных обнаружено достоверное повышение парциального давления углекислого газа (параметр pCO_2). При нормальных значениях

Таблица 1. Газовый состав крови мышей через 3 ч после отравления фосгеном в токсической дозе LC_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)

Table 1. Blood gas composition of mice 3 h after phosgene poisoning at a toxic dose of LC_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных	Параметры					
	pH	pCO_2 , мм рт. ст.	pO_2 , мм рт. ст.	tHb, г/л	O_2Hb , %	COHb, %
Интактные	$7,366 \pm 0,024$	$32,2 \pm 6,2$	$57,0 \pm 6,0$	$96,0 \pm 14,0$	$72,5 \pm 4,8$	$6,3 \pm 2,0$
Отравленные	$7,272 \pm 0,068^*$	$42,0 \pm 3,9^*$	$53,0 \pm 14,0$	$92,0 \pm 30,0$	$56,6 \pm 9,5^*$	$6,5 \pm 3,0$
Отравленные и получившие лечение комбинацией препаратов	$7,250 \pm 0,040^*$	$41,1 \pm 6,0$	$58,0 \pm 6,0$	$89,0 \pm 9,0$	$63,3 \pm 3,6$	$7,0 \pm 1,6$
Отравленные и получившие лечение униитолом	$7,249 \pm 0,013^*$	$46,5 \pm 3,3^*$	$53,0 \pm 7,0$	$74,0 \pm 17,0$	$53,1 \pm 9,9^*$	$9,7 \pm 3,4$
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	$7,300 \pm 0,024^*$	$35,6 \pm 2,4$	$47,0 \pm 6,0$	$78,0 \pm 6,0^*$	$53,3 \pm 7,6^*$	$4,9 \pm 1,7$

Примечание: * различие с интактными животными значимо при $p < 0,05$; pCO_2 — парциальное давление углекислого газа; pO_2 — парциальное давление кислорода; tHb — содержание общего гемоглобина; O_2Hb — содержание оксигемоглобина; COHb — содержание карбоксигемоглобина.

Note: * The difference with intact animals was significant at $p < 0.05$; COHb — carboxyhemoglobin content; O_2Hb — oxyhemoglobin content; pCO_2 — partial pressure of carbon dioxide; pO_2 — partial pressure of oxygen; tHb — total hemoglobin content.

концентраций истинного бикарбоната и стандартного бикарбоната (параметры HCO_3^- и SBC, табл. 3), это указывает на развитие респираторного ацидоза, причиной которого может быть альвеолярная гиповентиляция. При этом обнаружено повышение парциального давления кислорода при 50 % насыщении крови (параметр P_{50}), т. е. сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов, который приводит к облегчению высвобождения кислорода в тканях. Кроме того, в группе отравленных фосгеном животных обнаружено уменьшение содержания оксигемоглобина (параметр O_2Hb , см. табл. 1) и кислородного насыщения крови (параметр $s\text{O}_2\text{m}$, табл. 2), являющиеся, как нам представляется, следствием происходящих изменений в крови и легких экспериментальных животных. При этом парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$, см. табл. 1) достоверно и логично повышалось. Кроме того, у этих животных в крови обнаруживался метгемоглобин, которого не наблюдалось у интактных животных. Через 24 ч после отравления все исследованные параметры газового состава и газотранспортной функции крови выживших животных в основном возвращались к уровню интактных животных.

Исследование кислотно-основного состава крови показало следующее. Через 30 мин и 3 ч после инициации токсического отека легких ни один из исследованных показателей не изменялся. Существенные изменения по сравнению с интактными животными возникали только через 24 ч наблюдения.

Показатели кислотно-основного состояния крови мышей через 24 ч после отравления представлены в таблице 3. Установлено, что на фоне нормализации pH происходило повышение содержания истинного бикарбоната (параметр HCO_3^-), стандартного бикарбоната (параметр SBC). Помимо этого, изменялись показатели актуального (параметр BE_b) и стандартного (параметр BE_{ecf}) избытка

оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови. Данные изменения, видимо, носят компенсаторный характер. Обнаружено также повышение содержания общего диоксида углерода (параметр $t\text{CO}_2$) крови, что также укладывается в логику происходивших изменений.

Таким образом, во время скрытого периода отравления фосгеном (через 30 мин после отравления) никаких достоверных изменений со стороны газового состава и газотранспортной функции крови не выявлялось. На этапе выраженных клинических проявлений отека легких (через 3 ч после отравления) в крови обнаруживалось снижение pH, содержания оксигемоглобина и кислородного насыщения крови, а также повышение парциального давления углекислого газа, т. е. признаки дыхательной недостаточности и компенсированного респираторного ацидоза. Через 24 ч после отравления у выживших животных происходила нормализация кислородного статуса с сохраняющимися признаками разбалансировки, а также изменение параметров кислотно-основного состояния крови, носившие компенсаторный характер. Применение лечебной комбинации препаратов, состоящей из димеркаптопропансульфоната натрия (унитиола), диклофенака натрия и апротинина (контрикала), приводило к частичной нормализации измененных параметров. Так, в группе леченных животных обнаружена нормализация содержания оксигемоглобина, парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) (см. табл. 1) и парциального давления кислорода при 50 % насыщении крови (P_{50}) (см. табл. 2) по сравнению с показателями отравленных животных. Кроме того, у получивших лечение животных, по сравнению с отравленными, в крови не обнаруживался метгемоглобин. Следует также отметить некоторую, хоть и недостоверную, нормализацию у получивших лечение животных уровня восстановленного (редуцированного) гемоглобина (RHb)

Таблица 2. Газотранспортная функция крови мышей через 3 ч после отравления фосгеном в токсической дозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 8$)

Table 2. Gas transport function of blood of mice 3 h after phosgene poisoning at a toxic dose LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 8$)

Группа животных	Параметры					
	MetHb, %	RHb, %	$s\text{O}_2\text{m}$, %	O_2ct , об.% O_2	O_2cap , об.% O_2	P_{50} , мм рт. ст.
Интактные	0	22,5 ± 5,2	77,3 ± 5,7	9,7 ± 1,9	12,5 ± 1,7	37,4 ± 1,4
Отравленные	0,4 ± 0,2	37,9 ± 16,2	60,6 ± 7,4*	7,3 ± 3,2	12,1 ± 4,0	44,8 ± 3,8*
Получившие лечение комбинацией препаратов	0	30,2 ± 2,1*	68,1 ± 2,7*	7,8 ± 1,2	11,5 ± 1,3	43,6 ± 3,0
Получившие лечение унитиолом	0,2 ± 0,1	40,1 ± 9,4	57,3 ± 8,9*	5,6 ± 2,2	9,5 ± 1,9	46,9 ± 1,6*
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	0	42,8 ± 8,8*	56,1 ± 8,7*	5,8 ± 0,6*	10,3 ± 0,8*	42,6 ± 1,0

Примечание: * различие с интактными животными значимо при $p < 0,05$; MetHb — содержание метгемоглобина; RHb — содержание восстановленного (редуцированного) гемоглобина; $s\text{O}_2\text{m}$ — кислородное насыщение крови; O_2ct — концентрация кислорода крови; O_2cap — кислородная емкость крови; P_{50} — парциальное давление кислорода при 50 % насыщении крови.

Note: * The difference with intact animals was significant at $p < 0.05$; MetHb, methemoglobin content; O_2cap , blood oxygen capacity; O_2ct — blood oxygen concentration; P_{50} — partial pressure of oxygen at 50% blood saturation; RHb — reduced (reduced) hemoglobin content; $s\text{O}_2\text{m}$ — blood oxygen saturation.

Таблица 3. Кислотно-основной состав крови мышей через 24 ч после отравления фосгеном в токсической дозе LC_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)**Table 3.** Blood acid-base composition of mice 24 h after phosgene poisoning at a toxic dose LC_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных	Параметры						
	pH	HCO_3^- , ммоль/л	SBC, ммоль/л	tCO_2 , ммоль/л	BE_b , ммоль/л	BE_{ef} , ммоль/л	Anion Gap, ммоль/л
Интактные	$7,335 \pm 0,021$	$18,9 \pm 1,4$	$18,6 \pm 1,0$	$20,2 \pm 1,5$	$-7,3 \pm 1,2$	$-8,6 \pm 1,2$	$23,0 \pm 1,0$
Контрольные	$7,294 \pm 0,068$	$23,7 \pm 3,0^*$	$21,8 \pm 1,5^*$	$25,4 \pm 3,2^*$	$-3,0 \pm 2,3^*$	$-3,5 \pm 2,7^*$	$22,0 \pm 2,0$
Отравленные и получившие лечение комбинацией препаратов	$7,406 \pm 0,040$	$23,4 \pm 1,6^*$	$22,3 \pm 1,3^*$	$24,9 \pm 1,6^*$	$-2,5 \pm 1,7^*$	$-3,3 \pm 1,8^*$	$19,0 \pm 2,0$
Отравленные и получившие лечение унитиолом	$7,299 \pm 0,013$	$24,4 \pm 3,4$	$21,7 \pm 2,1$	$26,1 \pm 3,6$	$-2,9 \pm 2,7$	$-3,5 \pm 3,0$	$21,0 \pm 1,0^*$
Интактные, получившие лечебную комбинацию препаратов	$7,342 \pm 0,071$	$21,4 \pm 2,4$	$20,9 \pm 2,8$	$23,1 \pm 4,6$	$-2,9 \pm 2,7$	$-4,5 \pm 3,6$	$21,8 \pm 1,5$

Примечание: $*p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; tCO_2 — содержание общего диоксида углерода, HCO_3^- — содержание истинного бикарбоната, SBC — содержание стандартного бикарбоната, BE_b — актуальный избыток оснований, BE_{ef} — стандартный избыток оснований, Anion Gap — анионная разница.

Note: $*p < 0.05$ in comparison with intact animals; BE_b — actual base excess; BE_{ef} — standard base excess; HCO_3^- — concentration of true bicarbonate; SBC — concentration of standard bicarbonate; tCO_2 — concentration of total carbon dioxide.

и кислородного насыщения крови (sO_2m) (см. табл. 2). При этом установлено, что лечение пораженных животных комбинацией препаратов и унитиолом не оказывало влияния на изменение кислотно-основного состояния (см. табл. 3).

Исследование действия самой рецептуры на изучаемые параметры интактных животных продемонстрировало ее способность снижать pH, содержание общего гемоглобина, фракции оксигемоглобина, кислородное насыщение крови, концентрацию общего кислорода, кислородную емкость крови, и значительно, почти в 2 раза, повышать содержание восстановленного, т. е. отдавшего кислород, гемоглобина [9, 10]. Выраженное отрицательное влияние комбинации препаратов на газовый состав крови интактных животных может свидетельствовать о ее самостоятельном токсическом действии. Лечение же отравленных животных препаратом сравнения унитиолом сопровождалось некоторым ухудшением газового состава крови даже по сравнению с не получавшими лечение животными. Унитиол способствовал и появлению в крови отравленных животных метгемоглобина.

ВЫВОДЫ

Изучение кислородного статуса и кислотно-основного состояния отравленных фосгеном животных показало, что на этапе выраженных клинических проявлений отека легких (через 3 ч после отравления) в крови обнаруживались признаки дыхательной недостаточности и компенсированного респираторного ацидоза. Лечение отравленных животных комбинацией препаратов приводило к нормализации некоторых параметров газового состава крови на фоне сохраняющегося респираторного ацидоза

и дыхательной недостаточности. Лечение отека легких препаратом сравнения унитиолом не сопровождалось нормализацией измененных при отравлении параметров крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. Москва: Медицина, 1994. 368 с.
2. Томчин А.Б., Кротов А.В. Производные тиомочевина и тиосемикарбазида. Строение и фармакологическая активность. Защитное действие производных 1,2,4-тиазиноиндола при отеке легких // Химико-фармацевтический журнал. 1998. № 1. С. 22–26.
3. Кротов А.В. Экспериментальный отек легких и его фармакопрофилактика антигипоксантами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1996. 44 с.
4. Kaare E. Lundstrom. The blood gas handbook. Bronshoj, 1997. 58 p.
5. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Ленинград: Медицина, 1981. 408 с.
6. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. Санкт-Петербург: Специальная литература, 1998. 569 с.

REFERENCES

1. Ryabov GA. *Sindromy kriticheskikh sostoyanii*. Moscow: Meditsina; 1994. 368 p. (In Russ.)
2. Tomchin AB, Kropotov AV. *Proizvodnye tiomocheviny i tiiosemykarbazida. Stroenie i farmakologicheskaya aktivnost'*. *Zashchitnoe deystvie proizvodnykh 1,2,4-tiazinoindola pri oteke legkikh. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 1998;(1):22–26. (In Russ.)
3. Kropotov AV. *Ehksperimental'nyi otek legkikh i ego farmakoprofilaktika antigipoksantami* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 1996. 44 p. (In Russ.)
4. Kaare E. Lundstrom. *The blood gas handbook*. Bronshoj; 1997. 58 p.
5. Komarov FI, Korovkin BF, Men'shikov VV. *Biokhimicheskie issledovaniya v klinike*. Leningrad: Meditsina; 1981. 408 p. (In Russ.)
6. Shanin VYu. *Klinicheskaya patofiziologiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov*. Saint Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1998. 569 p. (In Russ.)

7. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. Москва: Наука, 1998. 366 с.
8. Торкунов П.А., Земляной А.В., Варлашова М.Б., и др. Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота // Психофармакология и биологическая наркологи. 2023. Т. 14, № 1. С. 62–69. DOI: 10.17816/phbn321622
9. Топунов А.Ф., Космачевская О.В. Множественные функциональные формы гемоглобина в организме человека: современный взгляд и практическое использование // Биомика. 2018. Т. 10, № 3. С. 251–267. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-34
10. Сусликова М.И., Губина М.И., Александров С.Г., и др. Избранные вопросы физиологии крови. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2021. 102 с.

7. Motavkin PA, Gel'tser BI. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya patofiziologiya legkikh*. Moscow: Nauka; 1998. 366 p. (In Russ.)
8. Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Varlashova MB, et al. Experimental therapy for toxic pulmonary edema caused by inhalation poisoning with nitrogen oxides. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):62–69. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn321622
9. Topunov AF, Kosmachevskaya OV. The multiplicity of hemoglobin functional forms in human organism: the modern view and practical applications. *Biomics*. 2018;10(3):251–267. (In Russ.) DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-34
10. Suslikova MI, Gubina MI, Aleksandrov SG, et al. *Izbrannye voprosy fiziologii krovi. Uchebnoe posobie*. Irkutsk: IGMU; 2021. 102 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Павел Анатольевич Торкунов**, д-р мед. наук, клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; адрес: Учебный пер., д. 5, Санкт-Петербург, 194354, Россия; ORCID: 0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Александр Васильевич Земляной, канд. мед. наук, ст. научн. сотр., заведующий лабораторией; ORCID: 0000-0001-8055-2291; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

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

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

AUTHORS' INFO

***Pavel A. Torkunov**, Dr. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, City Multidisciplinary Hospital No. 2; address: 5, Uchebnyy alley, Saint Petersburg, 194354, Russia; ORCID: 0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 340.6:615.015.6.212.7322

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568586>

Обзорная статья

Опиоидная, каннабиноидная, кокаиновая и метамфетаминная эпидемии. История, факторы риска, связанные с ними, и особенности действия наркотиков

А.Л. Ураков¹, П.Д. Шабанов²¹ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия;² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Показано, что в последнее столетие человечество добилось значительных успехов в поиске и изучении новых болеутоляющих лекарственных средств путем целенаправленного синтеза химических аналогов природных опиоидов, каннабиноидов, кокаина и амфетаминов. Опыт медицинского применения новых синтетических опиоидов, каннабиноидов и амфетаминов показал не только их высокую болеутоляющую эффективность при болезнях, но и высокую опасность в связи с рисками развития лекарственной зависимости и наркомании, которые стали причиной наркотических эпидемий. Описывается история развития соответствующих наркотических эпидемий, указываются особенности фармакодинамики и фармакокинетики наиболее опасных наркотиков, а также риски, ассоциированные с наркотическими эпидемиями. В частности, указывается, что опасность развития лекарственной зависимости к опиоидам, каннабиноидам, амфетамину и кокаину была оценена с опозданием. В связи с этим первоначально наркотический кризис имел во многом ятрогенную природу. Однако в последние десятилетия контроль за назначением наркотических лекарственных средств ужесточился, поэтому наркомания как ятрогения возникает реже. Но криминальные элементы общества смогли наладить подпольное производство наркотиков и реализацию их в молодежной среде и в обществе ЛГБТ под видом новых, модных дизайнерских наркотиков и устройств их применения. Причем, новые синтетические наркотики отличаются от природных наркотиков более сильным психостимулирующим действием, способностью вызывать наркоманию после первых применений и высокой опасностью отравлений со смертельным исходом. Сообщается, что не существует одобренных лекарств для лечения наркоманов, злоупотребляющих опиоидами, каннабиноидами, амфетаминами и кокаином. Однако в последние годы начата разработка специальных вакцин от этих наркотиков. Предполагается, что в будущем активная вакцинация наркоманов специально созданными вакцинами поможет врачам в лечении наркоманов.

Ключевые слова: каннабис; винт; первитин; экстази; спайсы; вейпы; снюсы; кальяны; электронные сигареты.

Как цитировать

Ураков А.Л., Шабанов П.Д. Опиоидная, каннабиноидная, кокаиновая и метамфетаминная эпидемии. История, факторы риска, связанные с ними, и особенности действия наркотиков // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 251–261. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568586>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568586>

Review Article

Opioid, cannabinoid, cocaine, and methamphetamine epidemics: History, risk factors associated with them, and characteristics of drug action

Aleksandr L. Urakov¹, Petr D. Shabanov²¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the last century, mankind has made significant progress in the search and study of new pain-relieving drugs through the targeted synthesis of chemical analogs of natural opioids, cannabinoids, cocaine, and amphetamines. Experience with the medical use of new synthetic opioids, cannabinoids, and amphetamines has shown not only their high analgesic efficacy but also their high danger because of the risks of drug dependence and addiction, which have caused drug epidemics. The paper described the history of relevant drug epidemics, and the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the most dangerous drugs, as well as the risks associated with drug epidemics, were outlined. Specifically, the risk of drug dependence to opioids, cannabinoids, amphetamine, and cocaine was not recognized until too late. Therefore, the drug crisis was initially largely iatrogenic. In recent decades, controls on the prescription of narcotic drugs have tightened; thus, drug addiction as iatrogeny occurs less frequently. However, criminal elements of society have established clandestine production of drugs and their realization in the youth and LGBT community disguising as new, fashionable designer drugs and devices for their use. Moreover, new synthetic drugs differ from natural drugs in their stronger psychostimulant effects, ability to cause addiction after the first use, and high risk of fatal poisoning. Thus far, no drugs were the treatment of opioid, cannabinoid, amphetamine, and cocaine abuse. However, the development of specific vaccines for these drugs has begun in recent years. Active immunization of drug abusers with specially created vaccines is expected to assist doctors in treating drug abusers in the future.

Keywords: cannabis; screw; pervitin; ecstasy; spice; vape; snus; hookahs; electronic cigarettes.

To cite this article

Uraikov AL, Shabanov PD. Opioid, cannabinoid, cocaine, and methamphetamine epidemics: History, risk factors associated with them, and characteristics of drug action. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):251–261. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn568586>

Received: 17.08.2023

Accepted: 24.10.2023

Published: 25.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

С древних времен человечество непрерывно ищет эффективные лекарства «от боли». Первые болеутоляющие лекарства были получены из растений мандрагора, опийный мак, индийская конопля и кока, готовились в бытовых условиях и применялись наравне с алкоголем [1–3]. Самый продолжительный задокументированный след в медицинском обезболивании оставил опий, представляющий собой высушенный млечный сок растения мак снотворный (*Papaver somniferum*). Шумерская глиняная табличка (около 2100 года до н. э.) считается древнейшим в мире документом медицинских предписаний, включающих применение опия [3]. Однако опий представляет собой смесь многих химических веществ, лишь некоторые из них оказывают болеутоляющее действие. Поэтому человечество длительное время стремилось выделить основное болеутоляющее вещество опия. Это сумел сделать в 1805 году Фридрих Сертюрнер, который выделил из опиума такое основное вещество — алкалоид, получивший затем название «морфин» [4]. Такое название было дано в честь Морфея — бога сна и сновидений, поскольку одним из самых ярких внешних симптомов действия вещества на людей является сон, а наиболее яркими субъективными ощущениями — зрительные галлюцинации. Однако наиболее широкое применение морфин нашел в медицине только через 50 лет после его открытия. Это произошло благодаря разработке иглы и шприца для подкожных инъекций [4, 5]. Очень скоро после этого внутривенные инъекции морфина позволили практически немедленно повысить его концентрацию в крови и оказать значительное влияние на организм. Однако внутривенные инъекции морфина одновременно с болеутоляющим действием выявили ряд нежелательных эффектов этого лекарственного средства, среди которых самым опасным оказались зависимость (наркомания) и острое отравление [6]. В последнем столетии зависимость многих пациентов от морфина и морфиноподобных веществ стала причиной развития опиоидного кризиса (опиоидной эпидемии) [7].

В конце 1800-х годов из сока листьев коки был выделен анестетик кокаин [8], который первоначально был признан идеальным средством для повышения бодрости. Его даже добавляли в тонирующие напитки. Однако в начале XX века было установлено, что бесконтрольное применение кокаина приводило к развитию зависимости, которая стала причиной кокаиновой эпидемии. Под давлением общественности компания, выпускающая напиток под названием «Coca Cola», была вынуждена исключить коку из рецептуры этого популярного напитка. Но и сейчас кокаин воспринимается как чрезвычайно опасный наркотик [9].

Первые записи о лекарственном использовании каннабиса появились до нашей эры в Китае, Египте и Греции. Однако только в 1964 году в Израиле Мешулам и Гаони

выделили основное психоактивное вещество этого растения — тетрагидроканнабиол (ТГК) [10]. Буквально через несколько десятилетий были синтезированы аналоги ТГК, обладающие более мощным галлюциногенным и психотропным действием. Употребление этих новых синтезированных каннабиноидов очень быстро вызывало у людей зависимость (наркоманию) [11], что скоро стало причиной развития каннабиноидной эпидемии [12].

Считается, что первая амфетаминовая эпидемия развилась в Соединенных Штатах Америки (США) в 1940–1960-х годах и стала следствием неправильного назначения лекарственных средств, т. е. по сути дела являлась ятрогенией. Сообщается, что в начале XXI века распространенность лекарственной зависимости от амфетаминов сохранилась на том же уровне, как в 1969 году, т. е. на пике эпидемии [13–15]. Дело в том, что злоупотребление стимуляторами, содержащими амфетамины и отпускаемыми по рецепту, растет во многих странах во всех возрастных группах людей, но особенно быстро среди подростков и молодежи [16–18].

ИСТОРИЯ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОПИОИДНОЙ ЭПИДЕМИИ

Недостаточная безопасность натурального опиоида морфина обосновала спрос на поиск новых химических соединений, аналогичных морфину. В результате за последнее столетие было синтезировано много новых морфиноподобных препаратов (опиоидов или опиатов). Оказалось, что все морфиноподобные соединения обладают относительно схожими биохимическими и фармакологическими эффектами, среди которых важное место занимает способность вызывать чувство расслабления, эйфории и хорошего самочувствия. Именно эти фармакологические эффекты морфиноподобных веществ нашли очень широкое применение в немедицинских и рекреационных целях [19]. Именно способность опиоидов вызывать эйфорию и улучшать настроение стала причиной развития психической зависимости.

С конца XX века наибольшую популярность приобрели синтетические аналоги морфина (синтетические опиоиды). В медицинской среде спрос на эти препараты связан не только с их большей болеутоляющей активностью, но и с уменьшением таких побочных эффектов, как кратковременная гиперсаливация, тошнота, рвота, дефекация и мочеиспускание. Популярность синтетических опиоидов в медицинской среде выросла за счет возможности их применения в комбинации с нейролептиками (антипсихотическими лекарственными средствами), что получило название «нейролептанальгезия» [20]. Параллельно синтетические опиоиды приобрели повышенный спрос в среде наркоманов, поскольку эти вещества отличаются более высокой эффективностью и доступностью, сочетающуюся с трудностью обнаружения обычными технологиями

тестирования по сравнению с классическими опиоидами [21]. Среди синтетических опиоидов наибольшую популярность получил фентанил, болеутоляющее действие которого оказалось в 50 раз сильнее, чем у морфина. Затем были синтезированы аналоги фентанила, превышающие его активность и длительность. Сообщается, что аналог фентанила карфентанил в 10 000 раз более эффективен, чем морфин [22].

С 1990-х годов медицинское применение синтетических опиоидов было расширено. Назначение опиоидных анальгетиков достигло пика в 2011 году [23–35]. К сожалению, это привело к утечке наркотических средств из медицинских учреждений, увеличению их незаконного оборота, наркомании и смерти от передозировок пациентов и наркоманов. Сообщается, что с этого времени современное западное общество все еще находится в середине опиоидного кризиса (опиоидной эпидемии) [26–30]. В некоторых странах, например США, потребление опиоидов, будь то в медицинских или рекреационных целях, приобрело характер эпидемии и считается проблемой общественного здравоохранения [30].

Сообщается, что угроза передозировки наркотиками повысилась из-за того, что фентанил и другие синтетические опиоиды часто подмешивают в героин и поддельные рецептурные опиоидные препараты без ведома потребителя. Это связано с тем, что наркоторговцы рекламируют фентанил и другие новые синтетические опиоиды на нелегальном рынке наркотиков в качестве новых психоактивных веществ с «хорошим» и «сильным» действием [31–34].

История и причины развития каннабиноидной эпидемии

В последние годы в обществе наркоманов значительно повысился интерес к галлюциногенам из группы каннабиноидов [35]. Ранее их получали в основном из марихуаны (каннабиса или индийской, а также дикорастущей конопли *Cannabis sativa*), а сейчас все чаще получают синтетическим путем [36, 37]. Трава конопли и экстракты из нее остаются более доступными для наркоманов, чем синтетические их аналоги, поскольку дико растущая конопля встречается практически повсеместно [38]. Наркоманы вдыхают дым курительных смесей, в которые добавлены части растений конопли (марихуана, каннабис, гашиш). При вдыхании дыма подожженной курительной смеси, содержащей траву, листья, стебли и/или соцветия конопли, у здорового человека, не имеющего привыкания и зависимости, развиваются симптомы острого отравления, а у наркомана развивается наркотическое опьянение. Признаки отравления с ухудшением настроения или наркотического действия с улучшением настроения начинают появляться в среднем через 15–20 с, достигая максимума через 10–30 мин, и затем сохраняются, постепенно уменьшаясь, на протяжении 1–3 ч. При отравлении

каннабиноидами у здорового человека (не наркомана) развиваются тошнота, рвота, головокружение, спутанность сознания, неуверенная походка, слабость во всем теле вплоть до утраты возможности передвигаться, тахикардия, гипертония, сухость во рту, мидриаз, светобоязнь, судороги, слуховые и зрительные галлюцинации, ухудшение настроения с чувством страха и кошмары. У наркомана введение каннабиноида вызывает наркотическое опьянение, которое проявляется улучшением настроения, исчезновением чувства усталости, раздражительности, симптомов болезней, появлением чувства беспричинной радости и веселья. В дополнение к этому у наркоманов развиваются слуховые и зрительные галлюцинации и неадекватное поведение.

В последние годы в продаже практически повсеместно имеются различные готовые смеси для окуривания и благовония, в состав которых нередко входят синтетические каннабиноиды, обладающие одурманивающим действием. Наиболее известными являются спайсы, вейпы, снюсы, кальяны и электронные сигареты [39]. Электронные сигареты, или электронные кальяны — это длинные, похожие на ручки устройства для вейпинга (вдыхания паров), которые дебютировали на рынках США в 2014 году и пользуются высоким спросом у подростков и молодежи [39–41]. Поскольку в обществе распространено мнение о том, что электронные сигареты менее опасны для здоровья, чем обычные сигареты, применение ароматических смесей с каннабиноидами расширяется.

Одновременно с этим широкое применение каннабиноидов вызвано тем, что каннабиноиды оказывают седативное действие, нейропротекцию, улучшают настроение, стимулируют аппетит, устраняют рвоту, вызывают обезболивание, расслабление мышц, иммуносупрессию, уменьшают симптомы воспаления, аллергические проявления, снижают внутриглазное давление, вызывают расширение бронхов и проявляют противоопухолевые эффекты [41–44]. После того как было установлено, что основным психоактивным веществом экстракта конопли является тетрагидроканнабиол, информация о его химической структуре и синтезе стала достоянием и наркодельцов. Сегодня каннабиноиды синтезируются в подпольных лабораториях для вывода на незаконный рынок наркотиков под видом дизайнерских наркотиков. В начале 2000-х годов они стали доступными и популярными под такими торговыми марками, как Spice и K2, отчасти из-за их способности избегать обнаружения стандартными скрининговыми тестами на каннабиноиды [45, 46].

Многие незаконно произведенные (дизайнерские) синтетические каннабиноиды являются в 2–100 раз более мощными галлюциногенами, чем ТГК [44]. Некоторые из них могут также оказывать более сильное обезболивающее, противосудорожное, противовоспалительное и противораковое действие [45]. Одновременно с этим синтетические каннабиноиды вызывают физиологические и психоактивные эффекты, аналогичные ТГК,

но с большей интенсивностью, что может стать причиной различных неотложных медицинских и психиатрических состояний. В частности, может развиваться острая почечная недостаточность, психоз, желание покончить жизнь самоубийством [46]. Независимо от этого могут развиваться тошнота, рвота, одышка или подавленное дыхание, гипертония, тахикардия, боль в груди, мышечные подергивания [44, 47, 48].

История и причины развития метамфетаминовой эпидемии

Метамфетамин (синонимы: амфероксин, геровит, сондрекс, дезамин, метедрин, неодрин и др.; жаргонные названия: «мет», «лёд» (ice) и «хрусталь» (crystal glass)) — это наркотик, являющийся сильным галлюциногеном и относящийся по химическому строению к амфетаминам типа эфедрина из группы психостимуляторов. В последние 50 лет доступ к амфетаминам ограничен, поскольку их отнесли к наркотикам, законный оборот которых запрещен во многих странах мира [49]. В то же время в аптеках до сих пор можно приобрести такие лекарства, как нафтизин, санорин, галазолин (капли от насморка) и солутан (средство от бронхоспазма), в состав которых входят вещества, схожие с эфедрином по химической структуре и фармакологическим эффектам. Это спровоцировало в криминальной среде производство из них наркотика, действие которого похоже на метамфетамин [50]. Сообщается, что в криминальной среде подпольный синтез метамфетамина производится из эфедрина и его аналогов с помощью восстановительных реакций методом Бёрча, методом Нагаи, методом Лейкарта или методом Эмде, которые применяются в «грязных» условиях с применением таких псевдореактивов, как аккумуляторная кислота, канализационный очиститель, марганцовокислый калий и/или антифриз. Кристаллический наркотик метамфетамин выглядит как прозрачные довольно крупные кристаллы или блестящие голубовато-белые камни. Самодельный наркотик не является чистым амфетамином. Наркоманы именуют его обычно такими жаргонными названиями, как «винт» или «первитин».

Особенностью инъекционного введения химически «грязного» метамфетамина является развитие у наркоманов постинъекционных некрозов в местах инъекций. Сообщается о серьезных негативных последствиях, с которыми сталкиваются потребители метамфетамина, а также о пожарах, взрывах и токсичных отходах, создаваемых лабораториями по производству метамфетамина, которые угрожают благополучию людей [51].

Наиболее отрицательной особенностью действия этого наркотика является способность вызывать наркотическую зависимость уже после первого употребления. Поэтому такой кустарный «первитин» не следует рассматривать как аналог медицинского первитина, создававшийся ранее на основе чистого метамфетамина. Кустарный

первитин правильнее называть жаргонным названием «винт». В последние годы в состав «винта» включают или используют вместо него синтетический наркотик 3,4-метилendioксиметамфетамин (МДМА). Обычно их распространяют незаконно в ночных клубах и на танцевальных вечеринках (рейвах) под названием «экстази» или «Молли» (последнее на сленге означает «молекулярный»). Кроме того, они также известны под жаргонным названием «клубные наркотики». Поскольку контроль качества наркотиков отсутствует, потребитель может не знать точный состав принятого им вещества [50].

Метамфетаминовая эпидемия, которая началась в период Второй мировой войны, была связана с широким применением медицинского препарата первитина и имела ятрогенную природу [13–18]. В начале XXI века масштабы метамфетаминовой зависимости продолжают увеличиваться с каждым годом. Сообщается, что в настоящее время эпидемия метамфетамина способствовала большему количеству смертей от передозировки, чем опиоидная. Метамфетамин вошел в десятку самых смертельно опасных наркотиков в 2021 году в США [49, 52].

Фармакодинамика амфетаминов обусловлена выбросом в кровь катехоламинов из надпочечников и стимуляцией адренорецепторов. Поэтому перечень фармакологических эффектов амфетаминов соответствует перечню фармакологических эффектов катехоламинов адреналина и норадреналина. Амфетамины повышают реактивность организма, интенсивность основного обмена, активность работы сердца, центральной нервной системы, системы дыхания, скелетных мышц, опорно-двигательной системы и угнетают функциональную активность органов системы пищеварения. Амфетамины усиливают кровоснабжение головного мозга, сердечной мышцы, скелетных мышц и относятся к допингам, поскольку повышают психическую и физическую активность спортсменов, что может стать причиной нарушений спортивной этики [51].

Самыми яркими фармакологическими эффектами терапевтических доз амфетаминов при первом введении их в организм людей, не имеющих наркотической зависимости от них и от галлюциногенов, являются мидриаз, светобоязнь, сухость во рту и в носу, першение в горле, расширение бронхов, неусидчивость на месте, повышение умственной и физической работоспособности, улучшение обоняния, слуха, зрения, устранение усталости, сонливости, тахикардия, гипертония, угнетение функции гладко-мышечных органов и желез желудочно-кишечного тракта [52–54]. Токсические дозы амфетаминов вызывают бессонницу, умственную и физическую гиперактивность, паранойю, галлюцинации, иллюзию всеисильности, повышение агрессивности, чувство тревоги и страха, желание на кого-то напасть. Иногда возникают судороги и сильные конвульсии, доводящие до смерти. Развивается неадекватное поведение, которое в сочетании с неусидчивостью на месте и неумным стремлением бежать куда-то (от кого-то) ведет к тому, что нередко человек в страхе

может долго бежать по темному лесу в неизвестном направлении, не чувствуя усталости, боли от веток, отсутствия одежды, порванной о ветви деревьев. Иногда такое поведение может завершиться смертью из-за случайной травмы или истощения сил, поскольку вслед за периодом чрезмерного возбуждения нередко развивается период полной слабости и сна. В отдельных случаях состояние человека напоминает острый приступ шизофрении [50–55].

Амфетаминовая наркомания проявляется неспособностью нормально существовать без регулярного многократного приема наркотика. Вся жизнь наркомана уподобляется своего рода бегу от чувства страха приближающейся смерти. Наркоманы обычно вводят «винт» в организм с помощью внутривенной инъекции, которая мгновенно вызывает у них возбуждение, нередко сочетающееся с агрессией к окружающим. Эта стадия может продолжаться до 30 мин. Затем развивается стадия наркотического опьянения продолжительностью 4–16 ч. Вслед за этой стадией развивается стадия неконтролируемого употребления наркотика. Возникает стремление продлить эйфорию. Для этого наркоман стремится принять дополнительную дозу наркотического вещества. Такое состояние может длиться 3–15 дней. В этот период у наркомана повышается психическая, умственная и физическая активность. После этого развивается период, когда введение дополнительных доз наркотика уже не вызывает ни эйфории, ни наркотического опьянения. Тело наркомана «тянется» ко сну. В этот период бессонница доводит наркомана до сумасшествия (психоза), у него возникают галлюцинации, раздражительность, агрессивность. Наркоман становится опасным для окружающих, может нанести увечья. После того, как наркоман засыпает, он спит мертвецким сном 1–3 дня. В этот период он практически неподвижен и не представляет угрозы для окружающих. После глубокого сна человек просыпается, но чувствует себя не выспавшимся и голодным. У наркомана развивается обезвоживание, физическое, умственное и эмоциональное истощение, депрессия. Он теряет способность испытывать удовольствие без наркотика. Могут возникнуть суицидальные мысли. Этот период длится 2–14 дней. В этот период наркоман живет единственной мыслью — принять еще одну дозу метамфетамина (винта) [50–55].

Сообщается, что в последние годы среди метамфетиновых наркоманов стало распространяться применение комбинации этих стимуляторов с опиоидами [56]. К сожалению, это привело к увеличению смертности, вызванной одновременной передозировкой амфетаминов и синтетических опиоидов [57].

Особенностью развития метамфетиновой эпидемии в наши дни является повышенная увлеченность этими наркотиками лесбиянок, гомосексуалов, бисексуалов и трансгендеров (ЛГБТ) из-за способности метамфетаминов усиливать сексуальные ощущения. Поскольку члены сообщества ЛГБТ активно общаются друг с другом

с помощью мобильного приложения, это привело к мобильной рекламе наркотика и расширило географию проживания наркоманов [58–61]. Кроме этого, фактором риска, ассоциированным с метамфетиновой наркоманией, является заболевание СПИДом, поскольку с помощью таких наркотиков люди, болеющие ВИЧ-инфекцией, пытаются улучшить свое настроение [62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последние 100 лет человечество добилось значительных успехов в химической модернизации болеутоляющих лекарственных средств посредством синтеза соединений, являющихся аналогами природных опиоидов, каннабиноидов, кокаина и амфетаминов. Однако синтетические аналоги этих болеутоляющих препаратов оказались не только высокопольными в медицине, но и высокоопасными для человечества, поскольку их применение увеличило риск развития лекарственной и наркотической зависимости. Опасность развития лекарственной зависимости к опиоидам, каннабиноидам, амфетамину и кокаину оценена с опозданием, поэтому первоначально наркотический кризис имел во многом ятрогенную природу. В последние десятилетия контроль за назначением наркотических лекарственных средств ужесточился, поэтому медицинские работники и соответствующие лекарства реже стали причиной развития лекарственной зависимости. В это же время активизировались криминальные элементы. Они смогли наладить подпольное производство наркотиков и реализацию их в молодежной среде и в обществе ЛГБТ под видом новых, модных наркотиков и устройств их применения. Причем новые синтетические наркотики отличаются от природных более сильным психостимулирующим действием, способностью вызывать зависимость (наркоманию) после первых применений и высокой опасностью отравлений со смертельным исходом.

К сожалению, до сих пор нет одобренных лекарств для лечения наркоманов, злоупотребляющих опиоидами, каннабиноидами, амфетаминами и кокаином. Тем не менее есть надежда на то, что одним из возможных путей борьбы с наркотическими эпидемиями в будущем может стать активная вакцинация наркоманов специальными разработанными вакцинами [64–67]. Первые результаты экспериментальных исследований являются многообещающими, поэтому ожидается, что достижения в разработке вакцинных конъюгатов, использовании белка-носителя и особенно в оптимизации адъювантов позволят добиться выработки «нужных» антител к наркотическим веществам у наркоманов. Предполагается, что при высоком уровне выработки высококачественных антител лекарственные вакцины могут стать клиническими инструментами в лечении злоупотреблений психоактивными веществами [68].

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.Л. Ураков, П.Д. Шабанов — написание статьи, анализ данных, разработка общей концепции.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamilton G.R., Baskett T.F. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief // *Can J Anaesth*. 2000. Vol. 47, No. 4. P. 367–374. DOI: 10.1007/BF03020955
2. Reisner L. Biologic poisons for pain // *Curr Pain Headache Rep*. 2004. Vol. 8, No. 6. P. 427–434. DOI: 10.1007/s11916-004-0063-3
3. Norn S., Kruse P.R., Kruse E. Opiumsvalmuen og morfin gennem tiderne // *Dan Medicinhist Arbog*. 2005. Vol. 33. P. 171–184.
4. Klockgether-Radke A.P. F.W. Sertürner und die entdeckung des morphins – 200 jahre schmerztherapie mit opioiden // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2002. Vol. 37, No. 5. P. 244–249. DOI: 10.1055/S-2002-30132
5. Brook K., Bennett J., Desai S.P. The chemical history of morphine: An 8000-year journey, from resin to de-novo synthesis // *J Anesth Hist*. 2017. Vol. 3, No. 2. P. 50–55. DOI: 10.1016/j.janh.2017.02.001
6. Listos J., Łupina M., Talarek S., et al. The mechanisms involved in morphine addiction: An overview // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 17. ID 4302. DOI: 10.3390/ijms20174302
7. Robert M., Jouanjus E., Khouri C., et al. The opioid epidemic: A worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database // *Addiction*. 2023. Vol. 118, No. 4. P. 771–775. DOI: 10.1111/add.16081
8. Musto D.F. Cocaine's history, especially the American experience // *Ciba Found Symp* 166: Cocaine: Scientific and Social Dimensions. 1992. P. 7–19. DOI: 10.1002/9780470514245.ch2
9. Musto D.F. Opium, cocaine and marijuana in American history // *Sci Am*. 1991. Vol. 265, No. 1. P. 40–47. DOI: 10.1038/scientificamerican0791-40
10. Crocq M.-A. History of cannabis and the endocannabinoid system // *Dialogues Clin Neurosci*. 2020. Vol. 22, No. 3. P. 223–228. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
11. Charitos I.A., Gagliano-Candela R., Santacroce L., Botalico L. The cannabis spread throughout the continents and its therapeutic use in history // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021. Vol. 21, No. 3. P. 407–417. DOI: 10.2174/187153032066200520095900
12. Phillips J., Lim F., Hsu R. The emerging threat of synthetic cannabinoids // *Nurs Manage*. 2017. Vol. 48, No. 3. P. 22–30. DOI: 10.1097/01.NUMA.0000512504.16830.b6
13. Rasmussen N. America's first amphetamine epidemic 1929–1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present // *Am J Public Health*. 2008. Vol. 98, No. 6. P. 974–985. DOI: 10.2105/AJPH.2007.110593
14. Moore T.J., Wirtz P.W., Curran J.N., Alexander G.C. Medical use and combination drug therapy among US adult users of central nervous system stimulants: a cross-sectional analysis // *BMJ Open*. 2023. Vol. 13, No. 4. ID e069668. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069668
15. Maxwell J.C., Brecht M.-L. Methamphetamine: here we go again? // *Addict Behav*. 2011. Vol. 36, No. 12. P. 1168–1173. DOI: 10.1016/j.addbeh.2011.07.017
16. LaBossier N.J., Hadland S.E. Stimulant misuse among youth // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022. Vol. 52, No. 9. ID 101265. DOI: 10.1016/j.cppeds.2022.101265
17. Romanelli F., Smith K.M. Clinical effects and management of methamphetamine abuse // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26, No. 8. P. 1148–1156. DOI: 10.1592/phco.26.8.1148
18. Westover A.N., Nakonezny P.A., Halm E.A., Adinoff B. Risk of amphetamine use disorder and mortality among incident users of prescribed stimulant medications in the Veterans Administration // *Addiction*. 2018. Vol. 113, No. 5. P. 857–867. DOI: 10.1111/add.14122
19. Shafi A., Berry A.J., Sumnall H., et al. Synthetic opioids: a review and clinical update // *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022. Vol. 12. ID 20451253221139616. DOI: 10.1177/20451253221139616
20. Raheemullah A., Andruska N. Fentanyl analogue overdose: Key lessons in management in the synthetic opioid age // *J Opioid Manag*. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 428–432. DOI: 10.5055/jom.2019.0531
21. Cibulsky S.M., Wille T., Funk R., et al. Public health and medical preparedness for mass casualties from the deliberate release of synthetic opioids // *Front Public Health*. 2023. Vol. 11. ID 1158479. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1158479
22. Zawilska J.B. An expanding world of novel psychoactive substances: Opioids // *Front Psychiatry*. 2017. Vol. 8. ID 110. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00110
23. Preuss C.V., Kalava A., King K.C. Prescription of controlled substances: Benefits and risks. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
24. Horn D.B., Vu L., Porter B.R., Sarantopoulos K. Responsible controlled substance and opioid prescribing. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
25. Dydyk A.M., Sizemore D.C., Fariba K.A., et al. Florida controlled substance prescribing. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
26. Upp L.A., Waljee J.F. The opioid epidemic // *Clin Plast Surg*. 2020. Vol. 47, No. 2. P. 181–190. DOI: 10.1016/j.cps.2019.12.005

27. Harbaugh C.M., Gadepalli S.K. Pediatric postoperative opioid prescribing and the opioid crisis // *Curr Opin Pediatr*. 2019. Vol. 31, No. 3. P. 378–385. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000768
28. Goldberg R.F. The opioid crisis: The surgeon's role // *Adv Surg*. 2019. Vol. 53. P. 305–325. DOI: 10.1016/j.yasu.2019.04.015
29. Chisholm-Burns M.A., Spivey C.A., Sherwin E., et al. The opioid crisis: Origins, trends, policies, and the roles of pharmacists // *Am J Health Syst Pharm*. 2019. Vol. 76, No. 7. P. 424–435. DOI: 10.1093/ajhp/zxy089
30. Bowlby M.A., Crawford M.E. Opioid crisis and acute pain management after foot and ankle surgery // *Clin Podiatr Med Surg*. 2019. Vol. 36, No. 4. P. 695–705. DOI: 10.1016/j.cpm.2019.06.009
31. Pérez-Mañá C., Papaseit E., Fonseca F., et al. Drug interactions with new synthetic opioids // *Front Pharmacol*. 2018. Vol. 9. ID 1145. DOI: 10.3389/fphar.2018.01145
32. Baumann M.H., Majumdar S., Le Rouzic V., et al. Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 134, Pt. A. P. 101–107. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.016
33. Vandeputte M.M., Tsai M.M., Chen L., et al. Comparative neuropharmacology of structurally distinct non-fentanyl opioids that are appearing on recreational drug markets worldwide // *Drug Alcohol Depend*. 2023. Vol. 249. ID 109939. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2023.109939
34. Rojek S., Poljańska E., Chaim W., et al. Metabolic evaluation of synthetic opioids on the example of U-47700 with the use of in vitro and in vivo methods for forensic toxicology application // *Toxics*. 2023. Vol. 11, No. 3. ID 220. DOI: 10.3390/toxics11030220
35. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids // *Neuro Endocrinol Lett*. 2004. Vol. 25, No. 1–2. P. 14–23.
36. Schlienz N.J., Lee D.C. Co-use of cannabis, tobacco, and alcohol during adolescence: policy and regulatory implications // *Int Rev Psychiatry*. 2018. Vol. 30, No. 3. P. 226–237. DOI: 10.1080/09540261.2018.1465399
37. Padon A.A., Young-Wolff K.C., Avalos L.A., Silver L.D. Local laws regulating cannabis in California two years post legalization: Assessing incorporation of lessons from tobacco control // *Cannabis*. 2022. Vol. 5, No. 3. P. 47–60. DOI: 10.26828/cannabis/2022.03.005
38. Ураков А.Л. Синтетические и естественные каннабиноиды, трава дикорастущей конопли (марихуана, каннабис), гашиш, спайс, «арома микс», манга: фармакологические эффекты при курении и приеме внутрь // *Успехи современного естествознания*. 2014. № 2. С. 21–26.
39. Dube S.R., Pathak S., Nyman A.L., Eriksen M.P. Electronic cigarette and electronic hookah: A pilot study comparing two vaping products // *Prev Med Rep*. 2015. Vol. 2. P. 953–958. DOI: 10.1016/j.pmedr.2015.10.012
40. Wagoner K.G., Cornacchione J., Wiseman K.D., et al. E-cigarettes, hookah pens and vapes: Adolescent and young adult perceptions of electronic nicotine delivery systems // *Nicotine Tob Res*. 2016. Vol. 18, No. 10. P. 2006–2012. DOI: 10.1093/ntr/ntw095
41. Rezk-Hanna M., Gupta R., Nettle C.O., et al. Differential effects of electronic hookah vaping and traditional combustible hookah smoking on oxidation, inflammation, and arterial stiffness // *Chest*. 2022. Vol. 161, No. 1. P. 208–218. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.027
42. Rodriguez-Almaraz J.E., Butowski N. Therapeutic and supportive effects of cannabinoids in patients with brain tumors (CBD oil and cannabis) // *Curr Treat Options Oncol*. 2023. Vol. 24. P. 30–44. DOI: 10.1007/s11864-022-01047-y
43. Stampanoni Bassi M., Gilio L., Maffei P., et al. Exploiting the multifaceted effects of cannabinoids on mood to boost their therapeutic use against anxiety and depression // *Front Mol Neurosci*. 2018. Vol. 11. ID 424. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00424
44. Castaneto M.S., Gorelick D.A., Desrosiers N.A., et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications // *Drug Alcohol Depend*. 2014. Vol. 144. P. 12–41. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
45. Henshaw F.R., Dewsbury L.S., Lim C.K., Steiner G.Z. The effects of cannabinoids on pro- and anti-inflammatory cytokines: A systematic review of in vivo studies // *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021. Vol. 6, No. 3. P. 177–195. DOI: 10.1089/can.2020.0105
46. Gudsoorkar V.S., Perez J.A. Jr. A new differential diagnosis: Synthetic cannabinoids-associated acute renal failure // *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2015. Vol. 11, No. 3. P. 189–191. DOI: 10.14797/mdcj-11-3-189
47. de Oliveira M.C., Vides M.C., Lassi D.L.S., et al. Toxicity of synthetic cannabinoids in K2/Spice: A systematic review // *Brain Sci*. 2023. Vol. 13, No. 7. ID 990. DOI: 10.3390/brainsci13070990
48. Izquierdo-Luengo C., Ten-Blanco M., Ponce-Renilla M., et al. Adolescent exposure to the Spice/K2 cannabinoid JWH-018 impairs sensorimotor gating and alters cortical perineuronal nets in a sex-dependent manner // *Transl Psychiatry*. 2023. Vol. 13, No. 1. ID 176. DOI: 10.1038/s41398-023-02469-4
49. Vosburg S.K., Robbins R.S., Antshel K.M., et al. Characterizing prescription stimulant nonmedical use (NMU) among adults recruited from Reddit // *Addict Behav Rep*. 2021. Vol. 14. ID 100376. DOI: 10.1016/j.abrep.2021.100376
50. Ураков А.Л. Амфетамины: качество, способы получения, состав, фармакологические эффекты // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2014. № 1. С. 50–52.
51. Шабанов П.Д. Наркология. Практическое руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 660 с.
52. Weisheit R., White W.L. Methamphetamine: Its history, pharmacology and treatment. Hazelden, 2009. 296 p.
53. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании: Патопсихология, клиника, реабилитация. Серия: Мир медицины. Санкт-Петербург: Лань, 2000. 367 с.
54. McKetin R., McLaren J., Lubman D.I., Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users // *Addiction*. 2006. Vol. 101, No. 10. P. 1473–1478. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01496.x
55. Шабанов П.Д. Основы наркологии. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 560 с.
56. Zhan S., Ye H., Li N., et al. Comparative efficacy and safety of multiple wake-promoting agents for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy: A network meta-analysis // *Nat Sci Sleep*. 2023. Vol. 15. P. 217–230. DOI: 10.2147/NSS.S404113
57. Sarker A., Al-Garadi M.A., Ge Y., et al. Signals of increasing co-use of stimulants and opioids from online drug forum data // *Harm Reduct J*. 2022. Vol. 19, No. 1. ID 51. DOI: 10.1186/s12954-022-00628-2
58. Reback C.J., Fletcher J.B., Mata R.P. A theory-based mHealth intervention (Getting Off) for methamphetamine-using men who have sex with men: Protocol for a randomized controlled trial // *JMIR Res Protoc*. 2021. Vol. 10, No. 2. ID e22572. DOI: 10.2196/22572
59. Cheng B., Sang J.M., Cui Z., et al. Factors associated with cessation or reduction of methamphetamine use among gay, bisexual, and other men who have sex with men (gbMSM) in Vancouver Canada // *Subst Use Misuse*. 2020. Vol. 55, No. 10. P. 1692–1701. DOI: 10.1080/10826084.2020.1756854

60. Khan S.I., Khan M.N.M., Irfan S.D., et al. The effects of methamphetamine use on the sexual lives of gender and sexually diverse people in Dhaka, Bangladesh: A qualitative study // *Arch Sex Behav.* 2021. Vol. 50, No. 2. P. 479–493. DOI: 10.1007/s10508-020-01674-2

61. Card K., McGuire M., Bond-Gorr J., et al. Perceived difficulty of getting help to reduce or abstain from substances among sexual and gender minority men who have sex with men (SGMSM) and use methamphetamine during the early period of the COVID-19 pandemic // *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2021. Vol. 16, No. 1. ID 88. DOI: 10.1186/s13011-021-00425-3

62. Colyer S.P., Moore D.M., Cui Z., et al. Crystal methamphetamine use and initiation among gay, bisexual, and other men who have sex with men living with HIV in a treatment as prevention environment // *Subst Use Misuse.* 2020. Vol. 55, No. 14. P. 2428–2437. DOI: 10.1080/10826084.2020.1833925

63. Colyer S.P., Lachowsky N.J., Cui Z., et al. HIV treatment optimism and crystal methamphetamine use and initiation among HIV-negative men who have sex with men in Vancouver, Canada: A longitudinal analysis // *Drug Alcohol Depend.* 2018. Vol. 185. P. 67–74. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.12.004

REFERENCES

1. Hamilton GR, Baskett TF. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth.* 2000;47(4):367–374. DOI: 10.1007/BF03020955

2. Reischer L. Biologic poisons for pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(6):427–434. DOI: 10.1007/s11916-004-0063-3

3. Norn S, Kruse PR, Kruse E. History of opium poppy and morphine. *Dan Medicinhist Arbog.* 2005;33:171–184. (In Danish)

4. Klockgether-Radke AP. F.W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002;37(5):244–249. (In German). DOI: 10.1055/S-2002-30132

5. Brook K, Bennett J, Desai SP. The chemical history of morphine: An 8000-year journey, from resin to de-novo synthesis. *J Anesth Hist.* 2017;3(2):50–55. DOI: 10.1016/j.janh.2017.02.001

6. Listos J, Lupina M, Talarek S, et al. The mechanisms involved in morphine addiction: An overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4302. DOI: 10.3390/ijms20174302

7. Robert M, Jouanjus E, Khouri C, et al. The opioid epidemic: A worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database. *Addiction.* 2023;118(4):771–775. DOI: 10.1111/add.16081

8. Musto DF. Cocaine's history, especially the American experience. *Ciba Found Symp 166: Cocaine: Scientific and Social Dimensions.* 1992. P. 7–19. DOI: 10.1002/9780470514245.ch2

9. Musto DF. Opium, cocaine and marijuana in American history. *Sci Am.* 1991;265(1):40–47. DOI: 10.1038/scientificamerican0791-40

10. Crocq M-A. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3):223–228. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq

11. Charitos IA, Gagliano-Candela R, Santacroce L, Bottalico L. The cannabis spread throughout the continents and its therapeutic use in history. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(3):407–417. DOI: 10.2174/1871530320666200520095900

12. Phillips J, Lim F, Hsu R. The emerging threat of synthetic cannabinoids. *Nurs Manage.* 2017;48(3):22–30. DOI: 10.1097/01.NUMA.0000512504.16830.b6

64. Prasad S., Mathew P.S., Piper B.J., et al. The neurobiology of methamphetamine addiction and the potential to reduce misuse through conjugate vaccines targeting toll-like receptor 4 // *Cureus.* 2023. Vol. 15, No. 6. ID e40259. DOI: 10.7759/cureus.40259

65. Kosten T., Domingo C., Orson F., Kinsey B. Vaccines against stimulants: cocaine and MA // *Br J Clin Pharmacol.* 2014. Vol. 77, No. 2. P. 368–374. DOI: 10.1111/bcp.12115

66. Lee J.C., Eubanks L.M., Zhou B., Janda K.D. Development of an effective monoclonal antibody against heroin and its metabolites reveals therapies have mistargeted 6-monoacetylmorphine and morphine over heroin // *ACS Cent Sci.* 2022. Vol. 8, No. 10. P. 1464–1470. DOI: 10.1021/acscentsci.2c00977

67. Eubanks L.M., Pholcharee T., Oyen D., et al. An engineered human-antibody fragment with fentanyl pan-specificity that reverses carfentanil-induced respiratory depression // *bioRxiv.* 2023. Vol. 2023. ID 547721. DOI: 10.1101/2023.07.04.547721

68. Orson F.M., Kinsey B.M., Singh R.A., et al. The future of vaccines in the management of addictive disorders // *Curr Psychiatry Rep.* 2007. Vol. 9, No. 5. P. 381–387. DOI: 10.1007/s11920-007-0049-z

13. Rasmussen N. America's first amphetamine epidemic 1929–1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present. *Am J Public Health.* 2008;98(6):974–985. DOI: 10.2105/AJPH.2007.110593

14. Moore TJ, Wirtz PW, Curran JN, Alexander GC. Medical use and combination drug therapy among US adult users of central nervous system stimulants: a cross-sectional analysis. *BMJ Open.* 2023;13(4):e069668. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069668

15. Maxwell JC, Brecht M-L. Methamphetamine: here we go again? *Addict Behav.* 2011;36(12):1168–1173. DOI: 10.1016/j.addbeh.2011.07.017

16. LaBossier NJ, Hadland SE. Stimulant misuse among youth. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(9):101265. DOI: 10.1016/j.cppeds.2022.101265

17. Romanelli F, Smith KM. Clinical effects and management of methamphetamine abuse. *Pharmacotherapy.* 2006;26(8):1148–1156. DOI: 10.1592/phco.26.8.1148

18. Westover AN, Nakonezny PA, Halm EA, Adinoff B. Risk of amphetamine use disorder and mortality among incident users of prescribed stimulant medications in the Veterans Administration. *Addiction.* 2018;113(5):857–867. DOI: 10.1111/add.14122

19. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, et al. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253221139616. DOI: 10.1177/20451253221139616

20. Raheemullah A, Andruska N. Fentanyl analogue overdose: Key lessons in management in the synthetic opioid age. *J Opioid Manag.* 2019;15(5):428–432. DOI: 10.5055/jom.2019.0531

21. Cibulsky SM, Wille T, Funk R, et al. Public health and medical preparedness for mass casualties from the deliberate release of synthetic opioids. *Front Public Health.* 2023;11:1158479. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1158479

22. Zawilska JB. An expanding world of novel psychoactive substances: Opioids. *Front Psychiatry.* 2017;8:110. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00110

23. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of controlled substances: Benefits and risks. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

24. Horn DB, Vu L, Porter BR, Sarantopoulos K. Responsible controlled substance and opioid prescribing. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
25. Dydyk AM, Sizemore DC, Fariba KA, et al. Florida controlled substance prescribing. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
26. Upp LA, Waljee JF. The opioid epidemic. *Clin Plast Surg*. 2020;47(2):181–190. DOI: 10.1016/j.cps.2019.12.005
27. Harbaugh CM, Gadepalli SK. Pediatric postoperative opioid prescribing and the opioid crisis. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(3):378–385. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000768
28. Goldberg RF. The opioid crisis: The surgeon's role. *Adv Surg*. 2019;53:305–325. DOI: 10.1016/j.yasu.2019.04.015
29. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Sherwin E, et al. The opioid crisis: Origins, trends, policies, and the roles of pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(7):424–435. DOI: 10.1093/ajhp/zyx089
30. Bowlby MA, Crawford ME. Opioid crisis and acute pain management after foot and ankle surgery. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019;36(4):695–705. DOI: 10.1016/j.cpm.2019.06.009
31. Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, et al. Drug interactions with new synthetic opioids. *Front Pharmacol*. 2018;9:1145. DOI: 10.3389/fphar.2018.01145
32. Baumann MH, Majumdar S, Le Rouzic V, et al. Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt. A):101–107. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.016
33. Vandeputte MM, Tsai MM, Chen L, et al. Comparative neuropharmacology of structurally distinct non-fentanyl opioids that are appearing on recreational drug markets worldwide. *Drug Alcohol Depend*. 2023;249:109939. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2023.109939
34. Rojek S, Poljańska E, Chaim W, et al. Metabolic evaluation of synthetic opioids on the example of U-47700 with the use of in vitro and in vivo methods for forensic toxicology application. *Toxics*. 2023;11(3):220. DOI: 10.3390/toxics11030220
35. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(1–2):14–23.
36. Schlienz NJ, Lee DC. Co-use of cannabis, tobacco, and alcohol during adolescence: policy and regulatory implications. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(3):226–237. DOI: 10.1080/09540261.2018.1465399
37. Padon AA, Young-Wolff KC, Avalos LA, Silver LD. Local laws regulating cannabis in California two years post legalization: Assessing incorporation of lessons from tobacco control. *Cannabis*. 2022;5(3):47–60. DOI: 10.26828/cannabis/2022.03.005
38. Urakov AL. Synthetic and natural cannabinoids, grass wild hemp (marijuana, cannabis), hashish, spice, «aroma mix», managa: pharmacological effects of smoking and ingestion. *Advances in current natural sciences*. 2014;(2):21–26. (In Russ.)
39. Dube SR, Pathak S, Nyman AL, Eriksen MP. Electronic cigarette and electronic hookah: A pilot study comparing two vaping products. *Prev Med Rep*. 2015;2:953–958. DOI: 10.1016/j.pmedr.2015.10.012
40. Wagoner KG, Cornacchione J, Wiseman KD, et al. E-cigarettes, hookah pens and vapes: Adolescent and young adult perceptions of electronic nicotine delivery systems. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(10):2006–2012. DOI: 10.1093/ntr/ntw095
41. Rezk-Hanna M, Gupta R, Nettle CO, et al. Differential effects of electronic hookah vaping and traditional combustible hookah smoking on oxidation, inflammation, and arterial stiffness. *Chest*. 2022;161(1):208–218. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.027
42. Rodriguez-Almaraz JE, Butowski N. Therapeutic and supportive effects of cannabinoids in patients with brain tumors (CBD oil and cannabis). *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24:30–44. DOI: 10.1007/s11864-022-01047-y
43. Stapanoni Bassi M, Gilio L, Maffei P, et al. Exploiting the multifaceted effects of cannabinoids on mood to boost their therapeutic use against anxiety and depression. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:424. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00424
44. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:12–41. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
45. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The effects of cannabinoids on pro- and anti-inflammatory cytokines: A systematic review of in vivo studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(3):177–195. DOI: 10.1089/can.2020.0105
46. Gudsoorkar VS, Perez JA Jr. A new differential diagnosis: Synthetic cannabinoids-associated acute renal failure. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2015;11(3):189–191. DOI: 10.14797/mdcj-11-3-189
47. de Oliveira MC, Vides MC, Lassi DLS, et al. Toxicity of synthetic cannabinoids in K2/Spice: A systematic review. *Brain Sci*. 2023;13(7):990. DOI: 10.3390/brainsci13070990
48. Izquierdo-Luengo C, Ten-Blanco M, Ponce-Renilla M, et al. Adolescent exposure to the Spice/K2 cannabinoid JWH-018 impairs sensorimotor gating and alters cortical perineuronal nets in a sex-dependent manner. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):176. DOI: 10.1038/s41398-023-02469-4
49. Vosburg SK, Robbins RS, Antshel KM, et al. Characterizing prescription stimulant nonmedical use (NMU) among adults recruited from Reddit. *Addict Behav Rep*. 2021;14:100376. DOI: 10.1016/j.abrep.2021.100376
50. Urakov AL. Amphetamines: quality, methods of production, composition, pharmacological effects. *Problemy ehkspertizy v meditsine*. 2014;(1):50–52. (In Russ.)
51. Shabanov PD. *Narkologiya. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEOTAR-MED, 2003. 660 p. (In Russ.)
52. Weisheit R, White WL. *Methamphetamine: Its history, pharmacology and treatment*. Hazelden, 2009. 296 p.
53. Shabanov PD, Shtakel'berg OYu. *Narkomanii: Patopsikhologiya, klinika, reabilitatsiya. Seriya: Mir meditsiny*. Saint Petersburg: Lan', 2000. 367 p. (In Russ.)
54. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. 2006;101(10):1473–1478. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01496.x
55. Shabanov PD. *Osnovy narkologii*. Saint Petersburg: Lan', 2002. 560 p. (In Russ.)
56. Zhan S, Ye H, Li N, et al. Comparative efficacy and safety of multiple wake-promoting agents for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy: A network meta-analysis. *Nat Sci Sleep*. 2023;15:217–230. DOI: 10.2147/NSS.S404113
57. Sarker A, Al-Garadi MA, Ge Y, et al. Signals of increasing co-use of stimulants and opioids from online drug forum data. *Harm Reduct J*. 2022;19(1):51. DOI: 10.1186/s12954-022-00628-2
58. Reback CJ, Fletcher JB, Mata RP. A theory-based mHealth intervention (Getting Off) for methamphetamine-using men who have sex with men: Protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(2):e22572. DOI: 10.2196/22572
59. Cheng B, Sang JM, Cui Z, et al. Factors associated with cessation or reduction of methamphetamine use among gay, bisexual, and other men who have sex with men (gbMSM) in

vancouver Canada. *Subst Use Misuse*. 2020;55(10):1692–1701. DOI: 10.1080/10826084.2020.1756854

60. Khan SI, Khan MNM, Irfan SD, et al. The effects of methamphetamine use on the sexual lives of gender and sexually diverse people in Dhaka, Bangladesh: A qualitative study. *Arch Sex Behav*. 2021;50(2):479–493. DOI: 10.1007/s10508-020-01674-2

61. Card K, McGuire M, Bond-Gorr J, et al. Perceived difficulty of getting help to reduce or abstain from substances among sexual and gender minority men who have sex with men (SGMSM) and use methamphetamine during the early period of the COVID-19 pandemic. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021;16(1):88. DOI: 10.1186/s13011-021-00425-3

62. Colyer SP, Moore DM, Cui Z, et al. Crystal methamphetamine use and initiation among gay, bisexual, and other men who have sex with men living with HIV in a treatment as prevention environment. *Subst Use Misuse*. 2020;55(14):2428–2437. DOI: 10.1080/10826084.2020.1833925

63. Colyer SP, Lachowsky NJ, Cui Z, et al. HIV treatment optimism and crystal methamphetamine use and initiation among HIV-negative men who have sex with men in Vancouver, Canada: A longitudinal analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;185:67–74. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.12.004

64. Prasad S, Mathew PS, Piper BJ, et al. The neurobiology of methamphetamine addiction and the potential to reduce misuse through conjugate vaccines targeting toll-like receptor 4. *Cureus*. 2023;15(6):e40259. DOI: 10.7759/cureus.40259

65. Kosten T, Domingo C, Orson F, Kinsey B. Vaccines against stimulants: cocaine and MA. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):368–374. DOI: 10.1111/bcp.12115

66. Lee JC, Eubanks LM, Zhou B, Janda KD. Development of an effective monoclonal antibody against heroin and its metabolites reveals therapies have mistargeted 6-monoacetylmorphine and morphine over heroin. *ACS Cent Sci*. 2022;8(10):1464–1470. DOI: 10.1021/acscentsci.2c00977

67. Eubanks LM, Pholcharee T, Oyen D, et al. An engineered human-antibody fragment with fentanyl pan-specificity that reverses carfentanil-induced respiratory depression. *bioRxiv*. 2023;2023:547721. DOI: 10.1101/2023.07.04.547721

68. Orson FM, Kinsey BM, Singh RA, et al. The future of vaccines in the management of addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(5):381–387. DOI: 10.1007/s11920-007-0049-z

ОБ АВТОРАХ

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

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

AUTHORS' INFO

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 53 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623094>

Историческая статья

Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023)

П.Д. Шабанов

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

АННОТАЦИЯ

В начале 2000-х гг. на кафедре фармакологии было развернуто активные исследования механизмов гипоксии, создания антигипоксических препаратов, изучения средств и технологий повышения работоспособности, препаратов иммуномодулирующего и репаративного действия. Механизмы гипоксии и жизнеобеспечения в экстремальных условиях было традиционным направлением научных исследований кафедры. Начатое еще в 1960-х гг. под руководством В.М. Виноградова, это направление получило развитие и научное признание к концу 1990-х гг. В этот период были созданы и основательно изучены новые антигипоксиканты прямого и непрямого действия — гутимин, бемитил, амтизол, триметазидин и другие. В исследованиях участвовали практически все сотрудники кафедры и многочисленные соискатели ученых степеней из числа и академических, и внеакадемических сотрудников.

Используя подходы и представления молекулярной физиологии и фармакологии, были получены весьма интересные и перспективные для внедрения результаты. Безусловным успехом в научных исследованиях данного направления стало выяснение молекулярных механизмов действия антигипоксикантов аминотиолового ряда, заключающихся в оптимизации энергопродукции и энергопотребления в клетках, способности соединений уменьшать мембранные повреждения вследствие липидной перекисидации и выраженно активировать антиоксидантные системы. Вторым направлением стало изучение молекулярных механизмов устойчивой адаптации к различным факторам, начатое еще проф. А.В. Смирновым. Так, были установлены закономерности долговременной адаптации в процессе приспособления организма к высотной гипоксии, перегреванию, тяжелым повторным нагрузкам. Количественно определен вклад отдельных органов в развитие указанных адаптационных феноменов. В эксперименте разработаны эффективные схемы экстренной адаптации с использованием «импульсных режимов» тренирующих воздействий на фоне применения фармакологических адаптогенов. Установлена значительно более выраженная адаптогенная активность у препаратов типа тиобензимидазола (бемитила) и трекрезана в сравнении с известными адаптогенами — дибазолом, элеутерококком и др. На основе экспериментальных данных разработаны и апробированы на здоровых добровольцах аналогичные схемы фармакологически усиливаемой и ускоряемой экстренной адаптации, в частности, к резкому изменению климатических условий (перегревание, переохлаждение, гипоксия), а также метаболические коктейли на основе антигипоксиканта бемитила (Б-100, Б-200 и Б-300). Эти схемы и фармакологические вмешательства позволяют всего за несколько дней достичь заметного приспособления организма к действию определенных климатических факторов. Третьим направлением стало создание и изучение новых фармакологических средств для коррекции последствий гипоксии, токсического отека легких, поражений печени и иммунной системы на основе конденсированных систем индола и продуктов их превращений. Как оказалось, производные индола (синтезировано и изучено около 60 соединений) малотоксичны, обладают антигипоксическим, противоэдематозным, гепатопротекторным, актопротекторным и противовирусным видами активности.

Ключевые слова: антигипоксиканты; метеoadаптогены; гепатопротекторы; иммуномодуляторы; противоэдематозные средства; конденсированные индолы.

Как цитировать

Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 263–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623094>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623094>

Historical Article

Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023)

Petr D. Shabanov

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

ABSTRACT

In the early 2000s at the Department of Pharmacology, active research was launched into the mechanisms of hypoxia, creation of antihypoxic drugs, study of means and technologies for increasing performance, and drugs with immunomodulatory and reparative effects. The mechanisms of hypoxia and life support in extreme conditions have been a traditional area of scientific research of the department. Starting back in the 1960s under the leadership of V.M. Vinogradov, this direction gained development and scientific recognition by the end of the 1990s. During this period, new antihypoxants of direct and indirect actions were created and thoroughly studied, namely, gutimin, bemithyl, amtizol, trimetazidine, and others. Nearly all employees of the department and numerous applicants for academic degrees from among both academic and nonacademic employees participated in the research. The use of approaches and concepts of molecular physiology and pharmacology achieved very interesting and promising results for implementation. An unconditional success in scientific research in this area has been the elucidation of the molecular mechanisms of action of aminothiol-type antihypoxants, which consist in optimizing energy production and energy consumption in cells and the ability of compounds to reduce membrane damage caused by lipid peroxidation and clearly activate antioxidant systems. The second direction was the study of the molecular mechanisms of sustainable adaptation to various factors, which was started by Prof. A.V. Smirnov. Thus, long-term adaptation patterns were established in the body's adaptation to high-altitude hypoxia, overheating, and heavy repeated loads. The contribution of individual organs to the development of these adaptive phenomena was quantitatively determined. In the experiment, effective schemes for emergency adaptation were developed using "pulse modes" of training influences against the use of pharmacological adaptogens. A significantly more pronounced adaptogenic activity has been established for drugs such as thiobenzimidazole (bemithyl) and trecrezan in comparison with known adaptogens, such as dibazole and eleutherococcus. Based on experimental data, similar schemes for pharmacologically enhanced and accelerated emergency adaptation have been developed and tested on healthy volunteers, particularly to sharp changes in climatic conditions (overheating, hypothermia, and hypoxia) and metabolic cocktails based on the antihypoxant bemithyl (B-100, B-200, and B-300). These schemes and pharmacological interventions make it possible, in just a few days, to make the body noticeably adapt to the action of certain climatic factors. The third direction was the creation and study of new pharmacological agents for the correction of the effects of hypoxia, toxic pulmonary edema, and liver and immune system damage based on condensed indole systems and their product transformations. Consequently, indole derivatives (approximately 60 compounds have been synthesized and studied) are low toxic and have antihypoxic, antiedema, hepatoprotective, actoprotective and antiviral activities.

Keywords: antihypoxants; meteoadaptogens; hepatoprotectors; immunomodulators; antiedema agents; condensed indoles.

To cite this article

Shabanov PD. Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):263–284. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623094>

Received: 21.08.2023

Accepted: 20.10.2023

Published: 25.12.2023

Традиции Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии прочно вошли в жизнь и кажутся незыблемыми. Это во многом касается и кафедры фармакологии, одной из первых 7 кафедр Академии, учрежденной в 1798 г. Подробное изложение истории кафедры в XIX и XX вв. представлено в наших предыдущих работах [1, 2]. 2000 год стал рубежом не только из-за «круглой» цифры, но и стартовым годом новой России, когда в Российской Федерации начались значимые социальные перестройки, во многом знаменовавшие идеи обновления, в том числе и в сфере науки. Именно в этот период началось целевое финансирование науки, переход с базовой на грантовую систему финансирования, что позволило направленно развивать востребованные с научной и социальной точек зрения направления научной деятельности (рис. 1).

Так совпало, что в начале 2000 г. возглавить кафедру фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ был приглашен внеакадемический специалист — доктор медицинских наук профессор Петр Дмитриевич Шабанов, в то время возглавлявший кафедру фармакологии Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого (Великий Новгород). Инициатива принадлежала начальнику Академии академику Российской академии медицинских наук (РАМН), генерал-полковнику медицинской службы профессору Ю.Л. Шевченко, который решил реорганизовать некоторые кафедры академии за счет приглашения гражданских внеакадемических специалистов. П.Д. Шабанов стал первым из приглашенных во многом потому, что на кафедре фармакологии в тот период произошел ряд конфликтов между заведующим кафедрой профессором А.В. Смирновым и командованием Академии, что последнее явно не устраивало. В этот период А.В. Смирнов сильно болел, и было принято решение не продлевать его трудовой контракт. В начале марта 2000 г. П.Д. Шабанов занял кафедру, которой руководил 22 года, до марта 2022 г. (рис. 2). С марта 2022 г. временно исполняющим обязанности заведующего кафедрой назначен доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы В.П. Ганопольский.

П.Д. Шабанов к тому времени был уже известным в нашей стране и за рубежом ученым в области физиологии и фармакологии центральной нервной системы. Его исследования были посвящены выяснению механизмов памяти, подкрепления, эмоций и возможностям их управления с помощью фармакологических веществ.

П.Д. Шабанов родился 30 июня 1955 г. в г. Щигры Курской области в семье служащих. В 1978 г. закончил лечебный факультет Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института МЗ РСФСР. В 1978 г. поступил в аспирантуру отдела фармакологии Института экспериментальной медицины Академии медицинских наук (АМН) СССР, где под руководством академика АМН СССР С.В. Аничкова и профессора Ю.С. Бородинки защитил кандидатскую (1982), а затем и докторскую (1992)



Рис. 1. Здание кафедры фармакологии после капитального ремонта 2015–2017 гг., (2017)

Fig. 1. Building of the Department of Pharmacology after its major renovation 2015–2017, (2017)

диссертации. Работая в 1980-х гг. в Институте экспериментальной медицины АМН СССР, П.Д. Шабанов разработал представления о типовых механизмах нарушений памяти. Им была предложена оригинальная классификация нарушений памяти и концепция ноэтиков как средств, оптимизирующих высшие функции мозга. Результаты этих исследований вошли в монографии «Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти» (1986), «Нарушения памяти и их коррекция» (1989), «Нетрадиционные



Рис. 2. Профессор П.Д. Шабанов в своем кабинете (2008)

Fig. 2. Prof. P.D. Shabanov in his office (2008)

методы лечения алкоголизма» (1993) и диссертацию «Нарушения памяти и их фармакологическая коррекция (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (1992).

В 1990-е гг. основным направлением научных изысканий П.Д. Шабанова стало изучение механизмов подкрепления и эмоций. В эти годы, вошедшие в историю России как «годы перестройки», П.Д. Шабанов сменяет несколько мест работы: возглавляет отдел экспертизы лекарственных средств Государственной комиссии фармакологического контроля мэрии Санкт-Петербурга (1991–1992), работает старшим научным сотрудником в Институте мозга человека РАН (1992–1994), профессором кафедры валеологии в Университете педагогического мастерства (1994–1996), заведующим кафедрой фармакологии в Институте медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого Минобразования РФ (с 1998 г.), профессором кафедры наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования МЗ РФ (с 1999 г.) и, наконец, с марта 2000 г. возглавляет кафедру фармакологии Военно-медицинской академии. Несмотря на все жизненные трудности П.Д. Шабанов остается верен науке и привязан научным изысканиям. Систематические исследования в области изучения механизмов подкрепления и эмоций, выполненные в эти годы, позволили ему сформулировать и творчески развить концепцию «флуктуирующего градиента» реализации механизмов эмоционального подкрепления (1999) и критических периодов формирования эмоциональных реакций в онтогенезе (2001). Результаты этих исследований П.Д. Шабанов обобщил в монографиях «Дофамин и подкрепляющие системы мозга» (2002), «Синдром социальной изоляции» (2004) и «Зоосоциальное поведение млекопитающих» (2006). П.Д. Шабанов внес значительный вклад в изучение гормональных механизмов подкрепления, что позволило ему сформулировать представления о глюкокортикоидных гормонах как эндогенных психостимуляторах (2002) и внегипоталамической системе управления эмоциями (2004). Данные этих исследований обобщены в коллективной монографии «Основы нейроэндокринологии» (2005).

Нужно отметить, что научная активность П.Д. Шабанова протекала в двух направлениях: традиционном для него изучении памяти, эмоций и механизмов подкрепления, которое проводилось на базе Института экспериментальной медицины, и новом для него направлении, касавшемся изучения антигипоксантов, актопротекторов и нейтропротекторных средств, которое было сосредоточено на базе кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Это было не раздвоением личности, а во многом вынужденной мерой. Финансирование исследований в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова велось на основании заявленных научных тем, значимость которых определяла сама академия, но в большей степени Главное военно-медицинское

управление Минобороны России. Естественно, предпочтение отдавалось темам с явным военно-медицинским значением. Грантовое финансирование, как правило, не распространялось на учреждения Минобороны России. Как было отмечено выше, выделение грантов на научные исследования в этот период было весьма активным, но юридическим получателем грантов могли быть либо учреждения Российской академии наук, отраслевые академии, включая РАМН, либо федеральные университеты. Через учреждения этих ведомств было значительно легче получить грантовое финансирование, что и было реализовано в тот период группой исследователей под руководством П.Д. Шабанова (в общей сложности П.Д. Шабановым за эти годы было получено 11 грантов). В итоге в 2011 г. П.Д. Шабанов был приглашен возглавить родной для него отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины, где он начинал свою научную деятельность (1978), прошел становление как ученого, наконец, выбрал для себя главные научные направления исследований. Настоящая статья посвящена главным образом кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2000–2023 гг.

В начале 2000-х гг. на кафедре фармакологии было развернуто активные исследования механизмов гипоксии, создания антигипоксических препаратов, изучения средств и технологий повышения работоспособности, препаратов иммуномодулирующего и репаративного действия.

Механизмы гипоксии и жизнеобеспечения в экстремальных условиях было традиционным направлением научных исследований кафедры. Начатое еще в 1960-х гг. под руководством В.М. Виноградова [2, 3], это направление получило развитие и научное признание к концу 1990-х гг. В этот период были созданы и основательно изучены новые антигипоксанты прямого и непрямого действия — гутимин, бемитил, амтизол, триметазидин и др. В исследованиях участвовали практически все сотрудники кафедры, но в большей степени И.В. Зарубина, Б.И. Криворучко, О.П. Миронова, С.В. Оковитый, Л.И. Андреева, А.А. Бойкова, В.С. Петрова, Н.А. Курицына, В.В. Марышева и многочисленные соискатели ученых степеней из числа и академических, и внеакадемических сотрудников (рис. 3).

Используя подходы и представления молекулярной физиологии и фармакологии, были получены весьма интересные и перспективные для внедрения результаты. Безусловным успехом в научных исследованиях данного направления стало выяснение молекулярных механизмов действия антигипоксантов аминотиолового ряда (И.В. Зарубина), заключающихся в оптимизации энергопродукции и энергопотребления в клетках, способности соединений уменьшать мембранные повреждения вследствие липидной перекисидации и выраженно активировать антиоксидантные системы. Это нашло отражение в опубликованных монографиях «Молекулярная фармакология

антигипоксантах» (2004), «Гипоксия и карнитин» (2004), «Антигипоксанта при черепно-мозговой травме» (2006), «Метаболические корректоры гипоксии» (2010) [4–7]. В данных работах были сформулированы обобщенные требования к антигипоксантам, обоснованы области их практического применения, доказана целесообразность сочетания антигипоксического и антиоксидантного действия при создании новых средств антигипоксической направленности. В дальнейшем это послужило основанием внедрения ряда лекарственных комpositов и рецептур на основе антигипоксантах в практическое здравоохранение для уменьшения последствий перенесенных черепно-мозговых травм, хронической алкогольной интоксикации, интоксикации психотропными средствами (пирамил, Трекрезан, Б-200, Б-300).

Рассмотрим более подробно результаты данных исследований. В фундаментальных монографиях [4, 7], посвященных молекулярной фармакологии антигипоксантах, подчеркивается, что теоретическое обоснование существования антигипоксантах, актопротекторах и ноотропах проистекало из учения об адаптогенах Н.В. Лазарева. В частности, многие теоретические построения шли по пути конкретизации отдельных постулатов этого учения [8]. Это в полной мере касается и антигипоксантах. Аналогичные

суждения можно высказать и по поводу актопротекторах [9, 10], которые были искусственно выделены из группы аминотиолов, впоследствии В.М. Виноградов [11] квалифицировал ее как соединения с антигипоксической активностью (антигипоксантах). В значительной степени концепция ноотропах также впитала в себя постулаты учения об адаптогенах [8]. Недалеко ушли и теоретические построения о психоэнергизаторах [12]. Несколько особняком стоит концепция о нейропротекторах, активно развиваемая с позиций клинической фармакологии [13, 14]. В данном случае речь идет о фармакологических агентах (мексидол, ноопепт, семакс и др.), приостанавливающих нейродегенеративные изменения в ткани мозга, обладающих способностью оказывать антиоксидантное действие и проявлять антагонизм с активаторами глутаматных рецепторах (NMDA и AMPA). Такой набор эффектов позволяет говорить о веществах, защищающих центральную нервную систему от воздействия различных агрессивных факторах. На наш взгляд, эта концепция не добавляет существенно нового к уже известным представлениям о ноотропном типе действия препаратов или о действии адаптогенов. Так или иначе, формализованные требования к рассматриваемой группе веществ могут быть включены в термин «соединения с ноотропным типом действия»,



Рис. 3. Коллектив кафедры фармакологии в фойе клуба Академии (2017). Слева направо стоят: Н.А. Курицина, Н.Д. Пятйбрат, И.В. Зарубина, В.В. Михеев, Г.Г. Сусли, Е.Р. Бычков, Л.И. Андреева, С.А. Пальчикова, Н.В. Лавров, А.А. Бойкова, Е.А. Лебедева. Сидят: В.В. Марышева, Е.Б. Каткова, П.Д. Шабанов, Р.П. Спивакова, М.В. Лукк, Т.Е. Лебедева

Fig. 3. Staff of the Department of Pharmacology in the foyer of the academy club (2017). From left to right standing: N.A. Kuritsina, N.D. Pyatibrat, I.V. Zarubina, V.V. Mikheev, G.G. Susla, E.R. Bychkov, L.I. Andreeva, S.A. Palchikova, N.V. Lavrov, A.A. Boykova, E.A. Lebedeva. Sitting: V.V. Marysheva, E.B. Katkova, P.D. Shabanov, R.P. Spivakova, M.V. Lukk, and T.E. Lebedeva

поскольку нейропротективными свойствами обладают многие вещества, относящиеся к разным группам нейротропных средств, включая и ноотропные препараты [8]. С точки зрения теоретической фармакологии, ничего иного, кроме как путаницы, такое искусственное выделение нейропротекторов не дает. Однако с позиции клинической фармакологии вполне оправданно говорить о веществах, обладающих нейропротекторной активностью, подчеркивая, что данные препараты уместны для лечения многих заболеваний головного мозга (ишемических, сосудистых, дегенеративных).

Безусловно, учение об адаптогенах сыграло свою важную роль в формировании мировоззрения фармакологов на типовые патологические процессы, особенно начиная с 1960-х гг. Пусть в настоящее время эта группа веществ ограничена в основном препаратами растительного и животного происхождения, но об адаптогенах помнят, их знают, а теоретические обобщения Н.В. Лазарева активно используют для объяснения многих экспериментально полученных фактов, часто не подозревая, что они сформулированы Н.В. Лазаревым.

Однако вновь вернемся к фармакологии антигипоксантов. Итак, антигипоксанты следует рассматривать как эффективные и перспективные средства профилактики и терапии гипоксических нарушений путем поддержания и повышения энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Механизм действия данной группы препаратов сложен и не полностью изучен.

В реализации антигипоксического действия имеет значение ряд моментов [15]. Это, во-первых, снижение кислородного запроса, в основе которого, по-видимому, лежит экономное использование кислорода. Данное явление может быть следствием угнетения нефосфорилирующих видов окисления. Кроме того, определенное значение может иметь и перераспределение потоков O_2 от органов, находящихся в состоянии относительного функционального и метаболического покоя, где накопление АДФ оказывается подпороговым для активации дыхания клетки, к интенсивно функционирующим органам с надпороговым уровнем АДФ для обеспечения нужной степени стимуляции окислительного фосфорилирования. Во-вторых, поддержание гликолиза в условиях его быстрого самоограничения при гипоксии вследствие накопления избытка лактата, развития ацидоза и истощения резерва НАД и активация глюконеогенеза, приводящая к увеличению образования глюкозы, что позволяет экономнее расходовать запасы гликогена. В митохондриях происходит сдвиг в сторону преимущественного окисления углеводов, что выгодно в условиях гипоксии, поскольку на единицу потребляемого O_2 они «дают» наибольшее количество энергии. В-третьих, это поддержание структуры и функции митохондрий при гипоксии, что проявляется уменьшением набухания митохондрий и деструкции крист, замедлением угнетения дегидрогеназ при дефиците кислорода.

В-четвертых, отдельным пунктом рассматривается защита биологических мембран от свободнорадикального окисления. Все антигипоксанты в той или иной степени влияют на процессы свободнорадикального окисления и эндогенную антиоксидантную систему. Это влияние заключается в прямом или косвенном действии. Косвенное действие присуще всем антигипоксантам и вытекает из основного — поддержания достаточно высокого энергетического потенциала при дефиците O_2 , что в свою очередь предотвращает негативные метаболические сдвиги, которые в конечном счете и приводят к активации свободнорадикального окисления и угнетению антиоксидантной системы. Прямое действие может и отсутствовать. Кроме того, антигипоксанты способны ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков, что сближает их с анаболическими средствами стероидной и нестероидной структуры. Эту сторону активности условно обозначают как «репарационную» или «восстанавливающую».

Препараты антигипоксантов (например, гутимин и амтизол), успешно прошедшие клиническую апробацию при критических состояниях с гипоксическими и ишемическими расстройствами, нашли свою область применения. С одной стороны, эта область достаточно широкая, поскольку гипоксия встречается весьма часто как типовой патологический процесс. С другой стороны, если вернуться к работам, экспериментально обосновывающим применение этих препаратов, то они крайне конкретны. Например, при изучении гутимина и амтизола у них была отмечена способность повышать резистентность мозга к острому кислородному голоданию, вызванному нарушением регионарного кровообращения, дыхательной недостаточностью вследствие временной остановки дыхания или разрежения атмосферы. Эти выводы послужили основанием для рекомендации препаратов к клиническим испытаниям. В.М. Виноградов в одной из обобщающих работ [11] кратко приводит следующие выводы по экспериментальному изучению антигипоксантов при острой гипоксии.

1. На разных моделях критической гипоксии (аноксии) мозга гутимин и амтизол в 1,5–3 раза повышает переносимость воздействия, время переживания мозгом гипоксии и выживаемость подопытных животных в заданных границах времени. При этом препараты ни в коей мере не заменяют кислород, а лишь временно повышают устойчивость тканей мозга к его дефициту.

2. Профилактическое действие препаратов выражено сильнее, чем лечебное, хотя и последнее имеет место, особенно при умеренных значениях гипоксии. Место аминокислотных антигипоксантов авторы определили как дополнительное средство лечения в системе реанимационных мероприятий, в медицине катастроф, а также в определенных клинических ситуациях, где ожидается (или присутствует) выраженная и нарастающая гипоксия мозга.

3. Представленный экспериментальный материал позволяет конкретизировать возможные показания

к практическому применению (клиническим испытаниям) гутимины и амтизола при нескольких очевидных ситуациях, сопровождаемых гипоксией мозга той или иной степени. К ним можно отнести внутриутробную гипоксию плода, утолщения миомерия, менингококковый менингит, острые расстройства мозгового кровообращения, включая ишемический инсульт.

В эксперименте амтизол показал более выраженные антигипоксические свойства по сравнению с гутимином. В то же время у него были выявлены и более выраженные антиоксидантные свойства. Он обладает прямой антиоксидантной и антирадикальной активностью, так как его фармакологические эффекты при ишемии сходны с действием истинных антиоксидантов.

Перспективными препаратами с антигипоксическими свойствами являются триметазидин (предуктал), известное ангиопротекторное средство, и производное 3-оксипиридина мексидол. Триметазидин, обладая выраженным цитопротекторным действием, показал себя и как эффективный церебропротектор, успешно защищая мозг от острой гипоксии, ишемии, а также при сочетании гипоксии и ишемии [16]. Триметазидин предупреждает развитие в мозгу лактатного ацидоза, энергетического дефицита, активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности антиоксидантных систем. Антиоксидантные эффекты триметазидина могут быть обусловлены его способностью улучшать энергетический статус нейронов, что сохраняет пул эндогенных антиоксидантов и тормозит пусковые механизмы свободнорадикального окисления. Обладая антиоксидантным действием, триметазидин, однако, уступает амтизолу в антирадикальной активности.

Сукцинатсодержащие производные 3-оксипиридина, например мексидол, являются антигипоксантами прямого энергизирующего типа действия, эффекты которых обусловлены гидролизом препарата и высвобождением во внутриклеточное пространство сукцината, окисляющегося затем в митохондриях и направленного на восстановление в условиях кислородной недостаточности нарушений процесса окислительного фосфорилирования. Экзогенный сукцинат плохо проникает в клетки и поэтому вызывает слабо выраженный эффект. Сукцинат обладает и антиоксидантными свойствами, причем его роль в качестве антиокислителя соизмерима с эффектом синтетического антиоксиданта ионола. Установлено, что он обладает также способностью модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез, и снижает благодаря этому ионную проницаемость мембран и выход калия из митохондрий по градиенту концентрации. Сукцинат, активируя окислительные процессы, может способствовать удалению избытка ацетил-КоА и снижению тем самым избытка липидов и их метаболитов [13, 15].

Мексидол относится к оригинальным отечественным препаратам с антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Как отмечает Т.А. Воронина [13], ключевыми

звеньями фармакодинамики мексидола могут быть следующие:

- 1) препарат угнетает свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов;
- 2) повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД), ответственных за образование и расщепление перекисей липидов, а также активных форм кислорода;
- 3) ингибирует свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простациклин/тромбоксан A_2 и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ₄ и др.);
- 4) повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозина) и снижает соотношение холестерин/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; уменьшает вязкость мембран и увеличивает их текучесть, повышает соотношение липид/белок;
- 5) модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, альдореуктазы, ацетилхолинэстеразы;
- 6) модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в их числе бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию лигандов;
- 7) стабилизирует биологические мембраны, в частности мембранные структуры клеток крови.

Таким образом, эффекты мексидола определяют два основных механизма: антиоксидантный (влияние как на ферментативные, так и неферментативные процессы ПОЛ) и мембранопротекторный, — которые обеспечивают ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности липидного бислоя, влияющего на мембраносвязанные рецепторные комплексы, ферменты и ионные каналы. Благодаря данным механизмам мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов. Он оказывает анксиолитическое, антистрессорное, противосудорожное, нейропротекторное, ноотропное, противогипоксическое и другие виды действия, обладает способностью улучшать мозговое кровообращение, ингибировать агрегацию тромбоцитов. Существенным преимуществом мексидола является то, что он малотоксичен, с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами традиционных психотропных препаратов, а также не имеет побочных эффектов, свойственных нейропротекторным препаратам.

Несмотря в основном на метаболические эффекты антигипоксиков и актопротекторов, производных тиомочевин, для них описаны и прямые мембранотропные эффекты, т. е. способность менять проницаемость ионов натрия, калия, кальция в мембранах нейронов. Позже

они стали предметом подробного изучения и опубликованы в монографии [17]. Не исключено, как и в случае с мексидолом, что в механизме антиоксидантного действия тиобензимидазолов они играют более существенное значение, чем известно в настоящее время.

Важным аспектом механизма действия антигипоксантов является их способность активировать адаптивный и репарационный синтез многих клеточных белков, в том числе и митохондриальных, включая ферменты. В частности, антигипоксанты с актопротекторной активностью усиливают синтез ферментов глюконеогенеза, антиоксидантной системы и многих других белков. Непрямой характер антигипоксического действия определяет особенности их применения: представляется нерациональным их введение в фазу глубокой гипоксии, характеризующейся резким энергодефицитом, поскольку для проявления их действия требуется активация энергозависимых синтетических процессов. В то же время актопротекторы очень подходят для применения в пред- и постгипоксических периодах. При этом добавляются дополнительные полезные эффекты: противоастенический, регенераторный и иммуностимулирующий, основанные на активации синтеза белка [4, 18].

И наконец, последнее. Подавляющее большинство антигипоксантов и актопротекторов обладает малой токсичностью, не вызывает серьезных побочных эффектов и хорошо сочетается с различными средствами,

используемыми при лечении неотложных состояний. Например, при клинической оценке побочных эффектов бемитила они не превышали 3 %. В то же время, важно подчеркнуть, что антигипоксанты обладают более выраженным действием при профилактическом назначении, чем при лечебном использовании. Это необходимо учитывать при повседневном назначении препаратов с антигипоксическим типом действия.

Описанное направление тесно примыкает к изучению молекулярных механизмов устойчивой адаптации к различным факторам, начатое еще профессором А.В. Смирновым. Так, в исследованиях кафедры под руководством доктора биологических наук профессора И.В. Зарубиной (Н.А. Курицына, С.А. Ходченков, А.Ю. Рылеев) были установлены закономерности долговременной адаптации в процессе приспособления организма к высотной гипоксии, перегреванию, тяжелым повторным нагрузкам. Количественно определен вклад отдельных органов в развитие указанных адаптационных феноменов. В эксперименте разработаны эффективные схемы экстренной адаптации с использованием «импульсных режимов» тренирующих воздействий на фоне применения фармакологических адаптогенов. Установлена значительно более выраженная адаптогенная активность препаратов типа Бемитила (Трекрезан, Б-300) по сравнению с известными адаптогенами — дибазолом, элеутерококком и др. [19, 20]. На основе экспериментальных данных разработаны и апробированы на здоровых добровольцах аналогичные схемы фармакологически усиливаемой и ускоренной экстренной адаптации, в частности к резкому изменению климатических условий (перегревание, переохлаждение, гипоксия). Эти схемы позволяют всего за несколько дней достичь заметного приспособления организма к определенным климатическим факторам (В.П. Ганапольский, А.А. Елистратов, П.В. Александров) [20].

Так, развивая представления о метеoadаптогенах, В.П. Ганапольский [20–23] на здоровых добровольцах показал, что у них при воздействии кратковременных экстремальных климатических факторов физиологические показатели функций сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания находятся в физиологическом интервале резервных возможностей кардиореспираторной системы (рис. 4). Интересно, что фармакологические средства с потенциальными адаптогенными свойствами проявляют свое действие именно в этих интервалах. В процессе формирования срочной адаптации на основе компенсаторно-приспособительных реакций организма, в том числе и при использовании препаратов с метеoadаптогенными свойствами в предложенных режимах воздействия метеорологических факторов, происходит повышение уровня физической и умственной работоспособности. При этом фармакологические средства с потенциальными метеoadаптогенными свойствами действуют наиболее сильно (выражено), если они незначительно меняют параметры кардиореспираторной системы, и, наоборот, минимальные



Рис. 4. Исследование метеoadаптогенных свойств антигипоксантов на камере Тобай. Исследование ведут д-р биол. наук И.В. Зарубина и докторант кафедры канд. мед. наук В.П. Ганапольский (2007)

Fig. 4. Meteoadaptogenic properties of antihypoxants on the Tobai chamber. The research was conducted by Dr. I.V. Zarubina and V.P. Ganapolsky, a doctoral student of the Department, Candidate of Medical Sciences (2007)

эффекты от метеоадаптогенов регистрируются при наличии существенных отклонений вегетативных параметров. Таким образом, степень вегетативных изменений при воздействии экстремального климатического фактора находится в обратной зависимости от уровня физической работоспособности. Важно отметить, что при кратковременном холодовом воздействии наибольшую адаптогенную активность, направленную на повышение показателей физической и умственной работоспособности, проявляют некоторые пептидные препараты (кортексин и дельтаран), ноотропные средства (винпотропил, фенотропил и пирацетам), антигипоксанта мексидол и этанол в малых дозах (40 г/чел). Что касается субъективного восприятия эффектов метеоадаптогенов, то автор выявил, что положительное влияние на него оказывают практически те же средства: пептиды ноопепт и дельтаран, ноотроп фенотропил, антигипоксанта мексидол, реамберин, цитофлавин и гипоксен, а также этанол (40 г/чел).

В то же время при моделировании воздействия высоких температур ноопепт, семакс и винпотропил поддерживают высокие параметры физической и умственной работоспособности (на уровне показателей, регистрируемых в термокомфортных условиях). На уровень психоэмоционального восприятия наибольшее положительное влияние оказывают пептидные препараты ноопепт, дельтаран, антигипоксанта реамберин, цитофлавин, гипоксен, мексидол, ноотропы винпотропил и пирацетам, а также этанол. В дополнение к полученным результатам было показано, что в условиях гипоксической гипоксии оптимизируют физическую и умственную работоспособность пептидные

препараты ноопепт, дельтаран, кортексин, семакс и дилепт, ноотропы винпотропил и пирацетам, антигипоксанта мексидол и цитофлавин, а также этанол. Практически все исследуемые средства (за исключением церебролизина, дельтарана и семакса) проявляют положительное влияние на субъективный статус добровольцев. Из всех исследованных фармакологических средств лишь полипептидный препарат церебролизин не обладал метеоадаптогенными свойствами. Его применение не оказывало нормализующего или активирующего влияния на уровень функционального состояния организма при воздействии экстремальных факторов среды.

Автор использовал для своих исследований интраназальный путь введения пептидных, ноотропных и антигипоксических средств, который продемонстрировал возможность положительного влияния на метеоадаптационные процессы при снижении доз действующих веществ в десятки раз. Эффективность действия препаратов при интраназальном введении по выраженности и времени наступления ожидаемого эффекта в целом соответствовала типу действия веществ после системного введения.

Важно отметить, что выраженность адаптогенного действия исследованных препаратов неистощающего типа действия зависит от условий среды, в которых они применяются. Так, выявлены вещества, повышающие физическую и умственную работоспособность при воздействии холодового фактора (кортексин, дельтаран, винпотропил, фенотропил), перегревания (ноопепт, винпотропил) и гипоксии (цитофлавин, мексидол, кортексин, дилепт,



Рис. 5. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва (2009). Симпозиум «Метаболическая протекция и лечение астенических расстройств». Слева направо: В.В. Востриков, П.В. Родичкин, П.Д. Шабанов, В.А. Земсков, В.П. Ганапольский

Fig. 5. Russian National Congress "Man and Medicine". Moscow (2009). Symposium "Metabolic protection and treatment of asthenic disorders". From left to right: V.V. Vostrikov, P.V. Rodichkin, P.D. Shabanov, V.A. Zemskov and V.P. Ganapolsky

фенотропил), а также препараты с универсальным типом действия (кортексин, дельтаран, винпопропил и цитофлавин). В.П. Ганапольский констатирует [22, 23], что применение фармакологических средств неистощающего типа действия (пептидные биорегуляторы, ноотропы и антигипоксанта) является эффективным и перспективным способом повышения физической и умственной работоспособности при изменении климатических условий среды, что доказывается положительными результатами их влияния на функциональное состояние организма. Представляется целесообразным выделение группы метеoadаптогенов среди табельных средств повышения работоспособности как средств срочной адаптации человека к быстро меняющимся условиям внешней среды.

В продолжение данных исследований А.А. Елистратовым [24, 25] были разработаны метаболические коктейли на основе антигипоксанта бемитила (Б-100, Б-200 и Б-300), которые продемонстрировали в целом положительное действие на умственную работоспособность (рис. 5). Это действие зависело от функционального состояния испытуемых: у лиц отдохнувших, находящихся в состоянии функционального комфорта, Б-100 и Б-200 не оказывали существенного влияния на умственную работоспособность, умеренно улучшая когнитивные функции и самочувствие лиц, находящихся в состоянии острого умственного утомления, а метаболический коктейль Б-300 значительно улучшал когнитивные функции и самочувствие человека на фоне интенсивных умственных нагрузок. При этом однократный одновременный прием метаболического коктейля Б-300 в двойной и тройной дозе оказывал различное влияние на динамику показателей умственной работоспособности и сенсомоторные навыки. Так, прием двойной дозы Б-300 повышал умственную работоспособность, существенно (в 2 раза) уменьшал время ошибки реакции на движущийся объект, увеличивал скорость переработки информации. Прием тройной дозы коктейля Б-300 не сопровождался возрастанием умственной работоспособности, но увеличивал число ошибок более чем в 2 раза. Это свидетельствует об активации преимущественно количественных показателей операторской деятельности в ущерб качественным.

Субъективное состояние испытуемых, принимавших метаболические коктейли, улучшалось. У испытуемых, принимавших тройную дозу Б-300, резко повышалось самочувствие, активность и настроение, появлялось желание действовать, испытуемые отмечали легкую эйфорию, чувство прилива крови к голове, т. е. умеренный психоактивирующий эффект. Существенных отклонений в здоровье испытуемых в течение последующих 48 ч после приема метаболических коктейлей не отмечали.

Важно отметить, что Трекрезан и метаболический коктейль Б-300 проявляли свойства метеoadаптогена, способствующего повышению срочной адаптации к воздействию экстремальных факторов внешней среды (пониженные и повышенные температуры, гипоксия). Это выражалось

активацией и поддержанием высоких показателей физической и умственной работоспособности при быстром изменении метеорологических условий внешней среды. Автор делает вывод [25, 26], что Трекрезан и метаболические коктейли на основе антигипоксанта бемитила (Б-100, Б-200 и Б-300) могут рассматриваться как средства стимуляции, сохранения и восстановления умственной и физической работоспособности, причем максимальную активность проявляет Б-300.

Важным направлением научных исследований в 2000-е гг. на кафедре становятся исследования функционального значения белков теплового шока 70 кДа, выполняющих роль внутриклеточных шаперонов. Группой исследователей под руководством доктора биологических наук Л.И. Андреевой (А.А. Бойкова, В.С. Петрова) было показано, что белки теплового шока 70 кДа при экзогенном введении действуют депримирующе на центральную нервную систему, активируя центральные механизмы антистресса [27, 28]. При введении этих белков или индукторов стресса (кортикотропин-релизинг гормон) животным в раннем онтогенезе в период формирования и становления эмоциогенных систем мозга нарушается функционирование системных механизмов стресса у половозрелых животных (В.Ф. Стрельцов, В.П. Стеценко, Ш.К. Мещеров, В.А. Корнилов). Это проявляется изменением реакции на введение нейролептических, анксиолитических и ноотропных средств [29]. Следовательно, было доказано, что даже минимальное вмешательство в раннем онтогенезе может запускать механизмы, формирующие девиантные формы поведения. Данные формы отклонений можно корректировать с помощью пептидных препаратов (кортексин, ноопепт, дилепт и др.) или метаболических активаторов мозга, обладающих антигипоксическим действием (бемитил и аналоги, мидалон, Трекрезан и др.). Данное направление описано в монографиях [30, 31].

В эти годы сохраняется традиционное направление кафедры — синтез и изучение новых лекарственных средств метаболического типа действия. В частности, в химической лаборатории кафедры за эти годы было синтезировано и изучено (В.В. Марышева) более 60 новых фармакологических средств, производных индола, среди которых найдены перспективные соединения для коррекции последствий гипоксии, токсического отека легких, поражений печени и иммунной системы (П.А. Торкунов, С.В. Оковитый, А.И. Гаврев, Е.В. Мокренко) [32, 33].

На основании исследований В.В. Марышевой [34–36] было разработано новое научное направление — химия и фармакология неизвестных ранее конденсированных систем индола и продуктов их превращений, — позволяющее получать новые эффективные фармакологические средства широкого спектра действия. Как оказалось, производные индола малотоксичны, обладают антигипоксическим, противоэдематозным, гепатопротекторным, актопротекторным и противовирусным видами активности.

В частности, для тиио- и ацилгидразонов изатина показано наличие значительных антигипоксических свойств, однако для них также характерно противовирусное, фунгистатическое и противовоспалительное действие. Семикарбазоны изатина и N-метилизатина выделяются в виде Z- и E-изомеров, которые имеют одинаковую антигипоксическую, но разную противовирусную активность. По противовирусным свойствам активность проявляют только Z-изомеры. Введение объемных заместителей в положение 3 индандиона-1,2 в реакциях с тиио- и семикарбазидами препятствует образованию продуктов по положению 2, при этом продолжительное нагревание для более полного протекания реакции способствует образованию Z-изомеров, среди которых выявлены соединения с актопротекторной и антигипоксической активностью. Введение заместителей по 2 положению в изатине не приводит к утрате антигипоксической активности.

2,3-Дигидро-3-тиоксо-1,2,4-триазино[6,5-b]индол, который является родоначальником 3-алкилтиопроизводных, обладающих противовоспалительной, антигипоксической и другими видами биологической активности, как было доказано, сам не оказывает антигипоксического действия; его удобнее получать из оксиндола, что значительно упрощает синтез и позволяет отказаться от использования высокотоксичных реагентов. Имидазо[4,5-b]-индол-2-тион, высокоэффективный антигипоксант, гепатопротектор и родоначальник биологически активных 2-алкилтио-производных, был получен В.В. Марышевой из 1-ацетил-3-индолинона оригинальным способом. Важно отметить, что новая структура 2-тио-производных имидазо[4,5-b]индола, построенная по аналогии с бемитилом, привела к усилению биологической активности и уменьшению токсичности.

В то же время соединения из ряда тиазоло[5,4-b]индола, являющиеся высокоэффективными антигипоксантами, гепатопротекторами и актопротекторами, целесообразно получать новым способом из 2-бром-производных 1-ацетил-3-индолинона взаимодействием с тиомочевинной. Сочленение 2-аминотиазола с индолом, как правило, усиливало биологические свойства по сравнению с 2-аминобензотиазолом и амтизолом.

Сравнение антигипоксической активности среди соединений имидазо[4,5-b]- и тиазоло[5,4-b]индольного ряда выявило примерно равное действие при гипобарической гипоксии, некоторое превышение имидазоиндолов на модели гиперкапнической гипоксии, а тиазолиндолов — на модели гемической гипоксии. Введение в положение 2 структуры имидазо[4,5-b]индола тиюксогруппы, а тиазоло[5,4-b]индола первичной аминогруппы приводило к усилению антигипоксической активности, замещение в аминогруппе водородных атомов остатками органических кислот вело к уменьшению активности более чем в 2 раза. Были выделены 12 наиболее активных соединений, перспективных для дальнейшей разработки в качестве антигипоксических средств.

В свою очередь производные тиазоло[5,4-b]индола проявляли высокие защитные свойства при остром токсическом отеке легких вследствие воздействия фосгена, а также при остром токсическом поражении печени тетрахлорметаном. При этом введение атома брома в бензольное ядро структуры тиазоло[5,4-b]индола усиливало защитные свойства. По результатам экспериментальных исследований также были выделены 12 соединений, перспективных для дальнейшей разработки в качестве противоэдематозных и гепатопротекторных средств.

При изучении механизма действия полученных соединений было доказано, что одним из возможных механизмов действия всех изученных конденсированных производных индола является их мембранотропная активность, в частности, для производных тиазоло[5,4-b]индола показана такая активность в отношении всех мембранных ионных каналов (Na, K, Ca). В концентрации 1–10 мкмоль/л они обычно активировали ионные токи, а в более высоких концентрациях подавляли [37, 38].

Кроме того, выявлено, что конденсация индола с гетероциклами, содержащими фрагменты тиио- или изотиомочевины, способствует проявлению у новых соединений поливалентной биологической активности, обеспечивает защиту организма от влияния неблагоприятных факторов, воздействующих на организм (физической, химической и биологической природы). Сравнительный анализ фармакологической активности внутри каждого ряда и между изученными рядами синтезированных соединений свидетельствовал об отсутствии общего антигипоксического механизма действия при разных патологиях, в каждой конкретной фармакологической ситуации антигипоксанта реализовали свой алгоритм специфического действия. Для соединений, обладающих более выраженными антигипоксическими свойствами, показан более широкий спектр фармакологических активностей.

В исследовании П.А. Торкунова [32, 33, 39, 40] скрининговой моделью для оценки токсического отека легких и изучения эффективности лекарственных средств при поражении пулмонотоксикантами был выбран отек легких, вызванный фосгеном, у мелких лабораторных грызунов (мыши). Модель позволила оценить выраженность отека легких по легочному коэффициенту, а также эффективность профилактики и лечения токсического отека легких на ранней стадии и на стадии разрешения патологического процесса. Автор отмечает, что патогенетическими признаками отравления фосгеном у экспериментальных животных являются развитие эмфиземы и отека легких. При этом увеличивается содержание белка и веществ низкой и средней молекулярной массы в лаважной жидкости, снижается содержание молонного диальдегида (МДА) в крови, повышается содержание SH-групп и SS-групп, увеличивается содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, снижается антиоксидантный резерв, увеличивается общее число тромбоцитов, гранулоцитов и «средних» клеток

(эозинофилов и моноцитов), ослабляется деформируемость и увеличивается вязкостный показатель эритроцитов, активируется тромбоцитарно-сосудистый и коагуляционный механизмы гемостаза с повышением адгезионной и агрегационной способности тромбоцитов, снижается рН и содержание оксигемоглобина, повышается парциальное давление углекислого газа, дегрануляция гранулоцитов в легких, концентрация нитритов в легких. В исследовании найдено, что новые конденсированные производные индола, синтезированные В.В. Марышевой, проявляют выраженную противоэдематозную активность. Из их числа профилактическим действием обладали производные пиридиноиндола, формилиндола, тиазолиндола, N-(3-индолил)тиомочевина, триазиноиндола и 2-арилметил-3-индолинона. При этом наибольшую эффективность проявило производное тиазола[4,5-b]индола. Его применение позволило предотвратить как формирование токсического отека легких, так и смертность отравленных животных. Из числа изученных новых производных тиазолиндола наиболее выраженным профилактическим действием обладали соединения бромтиазоло[4,5-b]индола гидробромид и бромтиазоло[4,5-b]индол, лечебным действием — бромтиазоло[4,5-b]индола сукцинимид [39, 40].

Отмечено, что при профилактическом применении эффективно защищали от токсического отека легких ингибитор НАДФН-редуктазы ДФИ-йодид, ингибитор индуцибельной изоформы амингуанидин и ингибитор конститутивной изоформы L-NNA. При лечебном применении наиболее эффективны были ингибитор индуцибельной изоформы амингуанидин и ингибитор индуцибельной и конститутивной изоформы L-NAME. Их использование позволяло уменьшать выраженность отека легких и увеличить выживаемость отравленных животных (профилактическое применение ДФИ-йодида). Кроме того, среди ингибиторов протеиназ наиболее эффективными при профилактическом использовании являются N-этилмалеинимид и ингибитор фосфолипазы A2 α , ω -дибромацетофенон, при лечебном использовании — ингибиторы протеиназ бензилсульфохлорид и N-этилмалеинимид. Их использование позволяло уменьшать выраженность отека легких.

Интересно отметить, что среди исследованных антиоксидантов наиболее выраженным противоэдематозным действием при профилактическом применении обладали тиосульфат натрия, унитиол, масляный раствор ДМСО, липоевая кислота и мочевиная кислота, при лечебном применении наибольшей эффективностью обладали тиосульфат натрия, унитиол, аскорбиновая кислота и диметилсульфоксид. Их применение позволяло уменьшить выраженность токсического отека легких.

В то же время среди исследованных противовоспалительных средств наиболее эффективное лечебное противоэдематозное действие достигалось при применении диклофенака натрия. Его использование позволяло уменьшать выраженность отека легких на ранней стадии поражения.

Наконец, наиболее эффективной лечебной противоэдематозной комбинацией веществ автор считает сочетанное применение унитиола, апротинина (контрикала) и диклофенака натрия. Предложенная рецептура замедляла развитие токсического отека легких на ранних стадиях поражения фосгеном. Автор делает заключение [33], что эффективность комбинации унитиола с апротинином (контрикалом) и диклофенаком натрия при токсическом отеке легких обусловлена снижением повышенной проницаемости аэрогематического барьера для жидкости, белков и лейкоцитов, уменьшением интоксикации, увеличением общего антиоксидантного резерва крови, снижением повышенного содержания тромбоцитов и лейкоцитов в крови, улучшением реологических свойств эритроцитов, снижением повышенной агрегационной способности тромбоцитов, нормализацией повышенной активности NO-синтазы в ткани легких. Использование данной комбинации восстанавливает поврежденные структурные компоненты легких, улучшает проходимость сосудов венозного звена легких, проходимость дыхательных путей, функциональную активность клеток, в том числе секреторную активность бокаловидных клеток и альвеолоцитов II.

Другой областью применения антигипоксантов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, стало применение их при хронических воспалительных процессах. Е.В. Мокренко разрабатывал модель воспалительных деструктивных повреждений (ВДП) тканей пародонта (пародонтита) [41–43], бронхолегочной системы (пневмония) [44, 45] и предстательной железы (простатит с доброкачественной гиперплазией) [46] с оценкой морфологической картины, липидной перексидации, активности антиокислительных систем, иммунного и цитокинового статуса у крыс, что, по мнению автора, позволило адекватно оценивать лечебно-профилактическое действие синтетических иммуномодуляторов.

При ВДП тканей пародонта (пародонтите) азоксимер (полиоксидоний) + Метапрот (Бемитил) $\approx$ азоксимер + Трекрезан (крезацин) > Метапрот > азоксимер > Трекрезан (препараты расположены в порядке убывающей активности) при курсовом применении в более выраженной степени, чем зубные пасты «Лесмин-дент» > «Кламин-дент» > «Новый жемчуг» (расположены в порядке убывающей активности), уменьшали у крыс проявления воспаления тканей пародонта, оцененные по морфологической картине, состоянию перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты. Кроме того, иммуномодулятор Трекрезан при подостром введении (3 дня) оказывал выраженное противовоспалительное действие, оцениваемое по уменьшению липидной перексидации, повышению активности антиокислительных систем, повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов и восстановлению фагоцитарной активности нейтрофилов. При более продолжительном введении (5–7 дней) Трекрезан нормализовал цитокиновый статус и клеточный иммунитет, нарушенный при пародонтите, что проявляется

снижением числа CD-3 (маркер Т-лимфоцитов) и CD-79 (маркер В-лимфоцитов) антигенов. Эффекты Трекрезана мало зависели от способа введения препарата: при внутрибрюшинном введении они несколько более выражены, чем при введении внутрь, однако действие Трекрезана не связано с вовлечением желудочных афферентов. При этом Трекрезан независимо от способа введения (внутрь или внутрибрюшинно) активировал биосинтетические процессы в костной ткани пародонта. Это проявлялось активацией репаративных процессов в кости альвеолы при участии остеобластов. Также регистрировали новообразование костной ткани на поверхности сохранившихся костных структур [42, 43].

Параллельно этому иммуномодуляторы Метапрот, Трекрезан, азоксимер и их сочетания при курсовом (5 дней) применении у крыс с экспериментальным ВДП тканей легкого (пневмонией) облегчали течение воспалительного процесса, что проявлялось увеличением доли выживших животных, уменьшением количества экссудата в ткани легких, снижением полнокровности кровеносных сосудов, нормализацией морфологической картины легочной ткани (межальвеолярные перегородки обычного вида, все альвеолы наполнены воздухом). Положительное действие Метапрота, Трекрезана, азоксимера и их сочетаний при экспериментальном ВДП тканей легкого (пневмонией) было связано с их выраженным эрготропным (энергостабилизирующим) и иммуностимулирующим действием, проявляемым как системно (в крови и легких), так и местно (в лимфоцитах). При этом наблюдалось снижение уровня лактата, продуктов гидролиза АТФ (АДФ и АМФ), увеличение содержания пировиноградной кислоты и АТФ в лимфоцитах крови и ткани легких крыс, повышалась лимфокинпродуцирующая функция лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов, активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов, снижалось фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза и активность кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов крови, существенно менялся цитокиновый профиль в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов [44, 45]. Интересно отметить, что в альвеолярных и перитонеальных макрофагах *in vitro* Метапрот, в отличие от Трекрезана, азоксимера и их комбинации с Метапротом, усиливал флуоресценцию флавопротеидов и снижал флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток. По эрготропному (энергостабилизирующему) действию препараты были расположены в следующем порядке: азоксимер < Трекрезан < Метапрот < Метапрот + азоксимер ≈ Метапрот + Трекрезан; по иммуностимулирующему действию в следующем порядке: Метапрот < Трекрезан < азоксимер < Метапрот + азоксимер ≈ Метапрот + Трекрезан [40].

Предложенная модель доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ВДП простаты (простатита)

с оценкой морфологической картины, липидной пероксидации, активности антиокислительных систем, иммунного и цитокинового статуса у крыс позволяла адекватно оценивать лечебное действие не только традиционных антипростатических средств (артезин), но и синтетических иммуномодуляторов [44]. α_1 -Адреноблокатор артезин (0,5 мг/кг) и иммуномодуляторы азоксимер (1 мг/кг) и Трекрезан (25 мг/кг) при курсовом применении (5 дней) уменьшали объем простаты на 26–44 %. При осложнении гиперплазии железы воспалением эффекты азоксимера и в меньшей степени Трекрезана были более выражены, чем доксазозина. На фоне действия азоксимера и Трекрезана, в отличие от действия артезина, у животных с доброкачественной гиперплазией простаты и ее осложнении ВДП структура ткани железы нормализовалась, в крови и железе снижалось содержание продуктов липидной пероксидации, повышалась активность антиокислительных систем, восстанавливались показатели фагоцитоза, увеличивалась реакция торможения миграции лейкоцитов, активность кислороднезависимых микробицидных систем и снижалась активность кислородзависимых антиинфекционных систем фагоцитов, спектр цитокинов крови сдвигался в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов [46].

Сделан вывод [47, 48], что при разной локализации воспалительного процесса иммуномодуляторы Трекрезан, азоксимер и Метапрот, а также их комбинации проявляют выраженное противовоспалительное и восстанавливающее морфологическую структуру органа (органопротективное) действие, антиоксидантные, иммуностимулирующие и эрготропные свойства, позволяющие более быстро и эффективно преодолеть данное патологическое состояние. Исследуемые препараты можно комбинировать, при этом их противовоспалительное и иммуностимулирующее действие усиливается (рис. 6).

Все приведенное выше вполне укладывается в рамки



Рис. 6. На V съезде терапевтов России. Москва (2010). П.Д. Шабанов у стенда, посвященного антигипоксанту Метапроту (Бемитилу)

Fig. 6. At the V Congress of Therapists of Russia. Moscow (2010). P.D. Shabanov at the stand devoted to antihypoxant Metaprot (Bemitol)

концепции адаптогенов, сформулированной Н.В. Лазаревым еще в 1958 г. [7, 8]. Отметим, что сотрудники кафедры фармакологии деликатно, с уважением и творчески относятся к наследию своего великого предшественника, привнося новое видение проблемы в соответствии с ее временным развитием. Это ставит перед кафедрой и ее сотрудниками определенные задачи, требующие углубленного изучения, осмысления и решения основных научных направлений, прежде всего проблемы антигипоксантов, в текущей повседневной деятельности кафедры.

18 декабря 2023 г. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова отмечает свой 225-летний юбилей. Кафедра фармакологии, как ровесник Академии, также подводит итоги своего многолетнего развития. Становлению и развитию кафедры в XIX и XX вв., как уже отмечалось, были посвящены статьи, опубликованные в журнале ранее [1, 2]. Настоящая статья охватывает первую четверть XXI в. Этот период ознаменовался многими научными открытиями, среди которых можно выделить проблему адаптации человека к внешним условиям среды. Эта тема стала ведущей в исследованиях коллектива кафедры с точки зрения ее возможного фармакологического управления. Прикрепленными к кафедре сотрудниками были выполнены многочисленные диссертационные исследования по этой тематике. Только за рассматриваемый период под руководством проф. П.Д. Шабанова защищены более 35 докторских

и около 60 кандидатских диссертаций, под руководством проф. И.В. Зарубиной — 2 докторских и 4 кандидатских диссертации, под руководством д-ра мед. наук В.П. Ганапольского — 1 докторская и 4 кандидатских диссертаций, под руководством д-ра биол. наук В.В. Марышевой и д-ра мед. наук В.В. Воробьевой — по 1 кандидатской диссертации (табл. 1). Сотрудниками кафедры опубликовано более 60 монографий и руководств, более 45 учебных и методических пособий, получено более 50 патентов Российской Федерации на изобретение. П.Д. Шабанов и сотрудники кафедры (В.В. Марышева, В.П. Ганапольский) неоднократно участвовали в международном салоне промышленной собственности «Архимед», где их работы получали гран-при (2007), награждались золотыми (2005, 2007) и серебряными (2004 и 2005) медалями, а также дипломами почтения и благодарности (2002, 2003, 2004), а также иными значимыми наградами. На базе кафедры были проведены многочисленные научные мероприятия: IV съезд фармакологов России (2007), Всероссийские научные конференции «Гипоксия и антигипоксанта» (2014, 2019), «Фармакологическая нейропротекция» (2013), «Фармакология экстремальных состояний» (2015), «Фармакология эндокринной системы» (2020), «Пептиды, гормоны и нервная система» (2023), расширенные заседания Санкт-Петербургского фармакологического общества, научные совещания разного уровня (рис. 7).



Рис. 7. На II Всероссийском рабочем совещании «Гипоксия и антигипоксанта». Кафедра фармакологии (2019)

Fig. 7. At the second all-Russian workshop "Hypoxia and antihypoxants". Department of Pharmacology (2019)

Таблица 1. Перечень диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, выполненных на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период 2000–2023 гг.

Table 1. List of dissertations for the degree of Doctor of Sciences performed based on the Kirov Military Medical Academy in 2000–2023

№ п/п	Фамилия имя отчество	Название	Специальность	Год и место защиты	Научный руководитель (консультант)
1	Зарубина Ирина Викторовна	Основные метаболические эффекты антигипоксантов и их энергетическое обеспечение	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	ВМедА, СПб., 2000	Смирнов А.В.
2	Камышенцев Михаил Васильевич	Фармакологическая модуляция клеточного метаболизма как механизм регуляции состояния респираторно-вирусной инфекции	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, 14.00.03 — биохимия (биологические науки)	Институт токсикологии МЗ РФ, СПб., 2001	Шабанов П.Д., Дадали В.А., Зуева Л.П.
3	Лебедев Андрей Андреевич	Нейробиология и фармакология подкрепляющих систем мозга	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	Институт токсикологии МЗ РФ, СПб., 2002	Шабанов П.Д.
4	Оковитый Сергей Владимирович	Экспериментально-клиническое обоснование применения препаратов с метаболическим и иммунотропным действием при различной патологии печени	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, 14.00.36 — аллергология и иммунология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2003	Шабанов П.Д., Калинина Н.М.
5	Мещеров Шамиль Кадимович	Фармакологическая коррекция последствий социальной изоляции	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2004	Шабанов П.Д.
6	Родичкин Павел Васильевич	Регуляция моторных функций у спортсменов высокого класса и ее оптимизация с помощью адаптогенов, антигипоксантов и гипербарической оксигенации	03.00.13 — физиология, 14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2004	Сысоев В.Н., Шабанов П.Д.
7	Русановский Владимир Васильевич	Нейрофизиология и фармакология зоосоциального поведения у разных млекопитающих	03.00.13 — физиология, 14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология	ВМедА, СПб., 2006	Шабанов П.Д., Лебедев А.А.
8	Нурманбетова Фарида Нусупжановна	Молекулярные механизмы действия метаболических активаторов мозга при его травматическом и токсическом повреждении	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	Институт токсикологии ФМБА, СПб., 2006	Шабанов П.Д., Зарубина И.В.
9	Михеев Владимир Владимирович	Нейрофармакология асимметрии головного мозга в регуляции поведения, болевой чувствительности и анальгезии	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, 03.00.13 — физиология (биологические науки)	Институт токсикологии ФМБА, СПб., 2006	Шабанов П.Д., Лебедев А.А.
10	Марышева Вера Васильевна	Разработка и изучение биологической активности новых антигипоксантов в рядах конденсированных индолов	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	Институт токсикологии ФМБА, СПб., 2007	Шабанов П.Д.
11	Торкунов Павел Анатольевич	Фармакологическая коррекция токсического отека легких	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, 14.00.16 — патологическая физиология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2007	Шабанов П.Д., Чепур С.В.
12	Евсеев Андрей Викторович	Металлсодержащие антиоксиданты при острой экзогенной гипоксии	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, 03.00.13 — физиология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2008	Шабанов П.Д., Правдивцев В.А.
13	Ганопольский Вячеслав Павлович	Разработка и изучение новых метеoadаптогенов	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, 03.00.13 — физиология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2008	Шабанов П.Д.

Продолжение табл. 1

№ п/п	Фамилия имя отчество	Название	Специальность	Год и место защиты	Научный руководитель (консультант)
14	Байрамов Алек-бер Азизович	Холинергическая система в механизмах центральной регуляции половой функции	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология, урология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2009	Сапронов Н.С., Шабанов П.Д.
15	Прошин Сергей Николаевич	Сиалидазная активность и морфологические изменения опухолевых клеток нейрального и мышечного происхождения	03.00.25 — гистология, цитология, клеточная биология (медицинские науки)	НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, СПб., 2009	Шабанов П.Д.
16	Стрельцов Владимир Федорович	Фармакология кортиколибериновых механизмов подкрепления и зависимости	14.00.25 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	Смоленская гос. мед. академия, Смоленск, 2009	Шабанов П.Д.
17	Дробленков Андрей Всеволодович	Морфологические изменения нейронов и макроглиоцитов основных отделов мезокортиколимбической дофаминергической системы при воздействии этанола	14.00.02 — анатомия человека, 03.00.25 — гистология, цитология, клеточная биология (медицинские науки)	СПбГПМА, СПб., 2010	Карелина Н.Р., Шабанов П.Д.
18	Павленко Валерий Павлович	Патогенетические звенья формирования алкогольной зависимости как основа ее лабораторной диагностики	14.03.03 — патологическая физиология, 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2010	Цыган В.Н., Шабанов П.Д.
19	Лучаков Юрий Иванович	Терморегуляция гомеотермного организма в термонеutralной зоне	03.03.01 — физиология (биологические науки)	НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, СПб., 2011	Шабанов П.Д.
20	Катунина Наталья Павловна	Поиск и изучение новых антигипоксических средств	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, СПб., 2012	Шабанов П.Д.
21	Воробьева Виктория Владимировна	Фармакологическая коррекция последствий воздействия вибрации и токсикантов	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2014	Шабанов П.Д.
22	Юнусов Исламуддин Айниддинович	Функционально-метаболическая активность печени при тяжелой компрессионной травме и ее фармакологическая защита	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 — патологическая физиология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2014	Шабанов П.Д., Зарубина И.В.
23	Сосин Денис Владимирович	Селеносодержащие металлокомплексные соединения при острой экзогенной гипоксии	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 — патологическая физиология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2015	Шабанов П.Д., Евсеев А.В.
24	Глуценко Вита Валентиновна	Рациональная фармакотерапия гиперкинетического расстройства у подростков	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2015	Шабанов П.Д.
25	Надеин Константин Александрович	Фармакологическая коррекция иммунных нарушений при диффузном воспалении соединительной ткани у крупного рогатого скота	06.02.03 — ветеринарная фармакология с токсикологией (биологические науки)	Краснодарская гос. сельхоз. академия, Краснодар, 2016	Шабанов П.Д.

Окончание табл. 1

№ п/п	Фамилия имя отчество	Название	Специальность	Год и место защиты	Научный руководитель (консультант)
26	Пятибрат Александр Олегович	Молекулярные механизмы и фармакологическая поддержка адаптации к профессиональной деятельности в экстремальных условиях	03.03.01 — физиология (медицинские науки)	Институт экспериментальной медицины, СПб, 2016	Шабанов П.Д.
27	Талибов Абсет Хакиевич	Функциональная кардиология здорового человека при адаптации к систематическим физическим нагрузкам	03.03.01 — физиология (биологические науки)	СПбГУ, СПб, 2017	Шабанов П.Д., Ноздрачев А.Д.
28	Роик Роман Олегович	Фармакология центральных механизмов подкрепления и зависимости	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	БелГУ, Белгород, 2019	Шабанов П.Д.
29	Тиханов Виктор Иванович	Фармакологический анализ свободно-радикального окисления липидов печени холинотропными средствами при переохлаждении	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	ВМедА, СПб., 2019	Шабанов П.Д.
30	Бузник Галина Викторовна	Фармакотерапия астенических расстройств у разных категорий больных	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	Смоленский ГМУ, Смоленск, 2021	Шабанов П.Д., Родичкин П.В.
31	Петросян Мария Анатольевна	Новые аналоги женских половых стероидных гормонов: разработка подходов к их изучению и оценка биологического действия	14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	Институт экспериментальной медицины, СПб., 2021	Шабанов П.Д.
32	Морозов Виталий Иванович	Фармакология пептидных механизмов алкогольной и наркотической зависимости	3.3.6 — фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)	Смоленский ГМУ, Смоленск, 2021	Шабанов П.Д.
33	Карпова Иннеса Владимировна	Асимметрия моноаминергических систем мозга	1.5.5 — физиология; 3.3.6 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	Институт экспериментальной медицины, СПб., 2022	Шабанов П.Д.
34	Мокренко Евгений Владимирович	Молекулярные механизмы воспаления и их фармакологическая коррекция с помощью иммуномодуляторов	3.3.6 — фармакология, клиническая фармакология	ВМедА, СПб., 2022	Шабанов П.Д.
35	Бычков Евгений Рудольфович	Молекулярная фармакология противопаркинсонических средств	3.3.6 — фармакология, клиническая фармакология	ВМедА, СПб., 2022	Шабанов П.Д.

Сотрудники кафедры активно участвуют в редакционных коллегиях и редакционных советах российских научных журналов: «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» (гл. ред. Шабанов П.Д.), «Психофармакология и биологическая наркология» (гл. ред. Шабанов П.Д.), «Медицинский академический журнал», «Экспериментальная и клиническая фармакология», «Вопросы наркологии», «Наркология», «Клиническая патофизиология», «Вестник Российской военно-медицинской академии», «Нейронауки», «Российский биомедицинский журнал», «Вестник Смоленской государственной медицинской академии», «Вестник Клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко»,

«Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных условиях», «International Journal on Addiction Research», «CEPNEP Bulletin» (Бразилия) и других периодических изданиях.

Подводя итоги работы кафедры фармакологии Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии за весь 225-летний период ее существования, можно заключить, что кафедра в начальный период ее истории (XIX в.) являлась колыбелью отечественной фармакологии [1, 3, 49], в период расцвета (XX в.) из нее вышло подавляющее большинство крупных специалистов в области фармакологии, когда были достигнуты наиболее впечатляющие научные результаты [2, 3, 50, 51], и наконец,

в последние 25 лет стали периодом стабильного функционирования в качестве ведущей кафедры среди медицинских вузов страны. Поэтому можно смело утверждать, что история кафедры фармакологии Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии — это в значительной мере и история всей отечественной фармакологии. Кафедра внесла весомый и неоценимый 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. Изложенные в статье направления исследований, развивавшиеся за последние годы, уже в XXI в., в значительной степени подтверждают актуальность и приоритетность описанных фармакологических исследований, проводимых на системном, клеточном и молекулярном уровнях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Основные монографические публикации сотрудников кафедры фармакологии, опубликованные в 2000–2023 гг. (в хронологическом порядке):

1. Шабанов П.Д. Основы наркологии. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 560 с.
2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 208 с.

3. Шабанов П.Д. Наркология. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 560 с.
4. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. Санкт-Петербург: ВМедА, 2003. 80 с.
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. 368 с.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004. 208 с.
7. Шабанов П.Д., Базиленко И.Б., Павленко В.П. Новое в лечении алкоголизма: клиническая фармакология пропротена-100. Санкт-Петербург: ВМедА, 2004. 88 с.
8. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004. 160 с.
9. Основы нейроэндокринологии / под ред. В.Г. Шаляпиной, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2005. 472 с.
10. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанта при черепно-мозговой травме. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2006. 208 с.
11. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 382 с.
12. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Патогенез токсического отека легких. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 176 с.
13. Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Парфенов Э.А., Евсеева М.Л. Острая гипоксия и ее коррекция антиоксидантами. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 176 с.
14. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.
15. Шабанов П.Д. Психофармакология. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 416 с.
16. Цыган В.Н., Шабанов П.Д., Степанов А.В., и др. Иммуонаркология. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 224 с.
17. Торкунов П.А., Земляной А.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция токсического отека легких. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
18. Шабанов П.Д. Психофармакология. Санкт-Петербург: Н-Л, 2008. 384 с.
19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 272 с.
20. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. Смоленск – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
21. Пептидные нейропротекторы / под ред. А.А. Каменского, М.М. Дьяконова. Санкт-Петербург: Наука, 2009. 256 с. (С. 74–108, 219–239).

22. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. Санкт-Петербург – Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. 528 с.
23. Психонейроэндокринология / под ред. П.Д. Шабанова, Н.С. Сапронова. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2010. 984 с. (С. 5–8, 23–213, 981–982).
24. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2010. 916 с.
25. Шабанов П.Д. Наркология. Изд. 2-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 832 с.
26. Вислобоков А.И., Борисова С.А., Шабанов П.Д. Фармакология ионных каналов. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2012. 500 с.
27. Глущенко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. Москва: Бином, 2013. 320 с.
28. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Травматический ток-сикоз и антитоксические средства. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2014. 412 с.
29. Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Дофаминергические механизмы алкогольной зависимости. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2014. 256 с.
30. Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Ганглиозиды и сиалидазы в физиологических и патологических реакциях организма. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2014. 207 с.
31. Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2014. 624 с.
32. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология антигипоксантов и адаптогенов. In: Victims in emergency situations: Management, trauma and PTSD, pharmacology, rehabilitation, innovation / R.A. Nigmegzyanov, L.A. Glaznikov, editors. New York: Xlibris, 2014. P. 739–782.
33. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрация и вибропротекторы. Серия: Фармакология экстремальных состояний в 12 т. Т. 6. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2014. 412 с.
34. Шабанов П.Д., Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии. Санкт-Петербург: Art-Xpress, 2015. 256 с.
35. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология синтетических адаптогенов, антигипоксантов и актопротекторов. Их применение в чрезвычайных ситуациях // Медицина чрезвычайных ситуаций. Организация. Клиника. Диагностика. Лечение. Реабилитация. Инновации. Т. 2 / под ред. Р.А. Нигмедзянова, Л.А. Глазникова. Казань: изд-во Казан. ун-та, 2015. С. 320–443.
36. Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Морфология ишемизированного мозга. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2018. 208 с.
37. Лебедев А.А., Русановский В.В., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Нейрофизиология. Основы курса. Москва: КноРус, 2019. 232 с.
38. Ноздрачев А.Д., Тихонов А.А., Поляков Е.Л., и др. Дом ученых: начало пути в документах и фактах (к 100-летию со дня основания). Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020. 304 с.
39. Талибов А.Х., Ноздрачев А.Д., Шабанов П.Д. Функциональная кардиология в спорте. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020. 240 с.
40. Шабанов П.Д., Воробьева В.В. Клиническая фармакология. Академический курс для студентов и врачей. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020. 696 с.
41. Лебедев А.А., Русановский В.В., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Нейрофизиология. Основной курс: 2-е изд. Москва; Берлин: Директ-медиа, 2022. 272 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической академии: первые 100 лет (1798–1898) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 1. С. 23–39. DOI: 10.17816/phbn321614
2. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 113–138. DOI: 10.17816/phbn501756
3. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. 368 с.
5. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. Санкт-Петербург: ВМедА, 2003. 80 с.
6. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2006. 208 с.
7. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: Н-Л, 2010. 916 с.
8. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // Нейрохимия. 2023. Т. 40, № 2. С. 101–107. DOI: 10.31857/S1027813323020127
9. Виноградов В.М., Акимов Г.А., Александрова А.Е., и др. Влияние антигипоксических средств на течение ближайшего восстановительного периода после острой гипоксии мозга. Восстановительный период после оживления. Москва: Медгиз, 1970. С. 86–99.
10. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. 1993. № 25. С. 5–8.
11. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 27–37.
12. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., и др. Фармакологическая коррекция утомления. Ленинград: Медицина, 1984. 208 с.
13. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 2–12.

14. Воронина Т.А. Новые ноотропные препараты с нейротропной активностью // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2002. Т. 2, № 3–4. С. 375.
15. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. Смоленск; Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
16. Зарубина И.В., Миронова О.П. Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. Т. 65, № 3. С. 28–30.
17. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. Санкт-Петербург; Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. 528 с.
18. Оковитый С.В., Иванова О.В. Клиническая оценка применения бемитила в комплексном лечении больных хроническими гепатитами // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2002. Т. 2, № 1–2. С. 238–245.
19. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Елистратов А.А. Сравнительное изучение метеoadаптогенных свойств пептидных и не-пептидных препаратов у добровольцев // *Медицинский академический журнал*. 2007. Т. 7, № 2. С. 42–48.
20. Зарубина И.В., Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеoadаптогенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодового воздействия // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2007. Т. 7, № 1. С. 1459–1463.
21. Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Изучение метеoadаптогенных свойств пептидных препаратов у здоровых добровольцев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007. Т. 70, № 6. С. 41–47.
22. Ганапольский В.П., Шабанов П.Д. Метеoadаптогенные свойства антигипоксантов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009. Т. 72, № 6. С. 36–41.
23. Ганапольский В.П., Александров П.В. Пептидные метеoadаптогены в обеспечении высокой работоспособности в условиях быстрой сменяемости климатических факторов // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2007. Т. 7, № 1. С. 1487–1488.
24. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Жумашева А.Б., и др. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеoadаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2006. № 1. С. 53–57.
25. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Елистратов А.А. Сравнительное изучение метеoadаптогенных свойств пептидных и не-пептидных препаратов у здоровых добровольцев // *Медицинский академический журнал*. 2007. Т. 7, № 2. С. 42–48.
26. Ганапольский В.П., Елистратов А.А., Александров П.В., и др. Метеoadаптогенные свойства ноотропных средств // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2007. № 4. С. 61–66.
27. Андреева Л.И., Шабанов П.Д., Гужова И.В., и др. Эффекты центрального введения белка теплового шока 70 кДа // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2005. Т. 5, № 1. С. 794–803.
28. Андреева Л.И., Шабанов П.Д., Маргулис Б.А. Экзогенный белок теплового шока с молекулярной массой 70 кДа изменяет поведение белых крыс // *Доклады Академии наук*. 2004. Т. 394, № 6. С. 835–839.
29. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004. 208 с.
30. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 272 с.
31. Шабанов П.Д. *Психофармакология*. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 416 с.
32. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Патогенез токсического отека легких. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 176 с.
33. Торкунов П.А., Земляной А.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция токсического отека легких. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
34. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксическая активность в гомологическом ряду 2-аминотиазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005. Т. 68, № 1. С. 67–70.
35. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая активность производных 2-меркаптопиримидо[4,5-*b*]индола и 2-меркапто-3-формилиндола // *Химико-фармацевтический журнал*. 2006. Т. 40, № 5. С. 80–82.
36. Марышева В.В., Шабанов П.Д., Гаврев А.И. Гепатопротекторное действие производных тиазола[5,4-*b*]индола // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2006. Т. 6, № 4. С. 1351–1354.
37. Вислобоков А.И., Мельников А.И., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Мембранотропные эффекты антигипоксантов с тиомочевинной группировкой // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. 2003. Т. 3, № 1–2. С. 522–524.
38. Вислобоков А.И., Борисова С.А., Шабанов П.Д. Фармакология ионных каналов. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2012. 528 с.
39. Торкунов П.А., Марышева В.В., Варлашова М.Б., и др. Антигипоксическая и противозематозная активность новых конденсированных производных индола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. Т. 65, № 4. С. 51–55.
40. Марышева В.В., Шабанов П.Д., Торкунов П.А. Защитное действие производных тиазола — [5,4-*b*]индола при токсическом отеке легких // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006. Т. 141, № 4. С. 418–422.
41. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Моделирование воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств и БАД // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013. Т. 11, № 2. С. 57–59. DOI: 10.17816/RCF11257-59
42. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Иммуномодулятор трекрезан в лечении воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта // *Цитокины и воспаление*. 2016. Т. 15, № 2. С. 204–211.
43. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Противовоспалительные и иммунокорригирующие свойства трекрезана при разных способах введения в модели воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта // *Вестник Смоленской Государственной медицинской академии*. 2015. Т. 14, № 4. С. 5–11.
44. Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Сравнительная противовоспалительная и эрготропная активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т. 16, № 3. С. 48–56.
45. Зарубина И.В., Антоненкова Е.В., Болехан А.В., Мокренко Е.В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемилюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. Т. 12, № 1. С. 15–18. DOI: 10.17816/RCF12115-18

46. Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Метаболические и противовоспалительные эффекты иммуномодуляторов трекрезана и полиоксидония при экспериментальном простатите у крыс // Вестник Смоленской Государственной медицинской академии. 2016. Т. 15, № 2. С. 15–21.

47. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения воспалительных заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13, № 2. С. 61–65.

48. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т. 12, № 2. С. 12–27. DOI: 10.17816/RCF12212-27

49. 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

50. 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

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

REFERENCES

1. 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
2. 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/phbn501756
3. Ignatov YuD, Saponov NS, Shabanov PD, editors. *Farmakologiya v Sankt-Peterburge (istoricheskie ocherki)*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2007. 416 p. (In Russ.)
4. Zarubina IV, Shabanov PD. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. Saint Petersburg: N-L; 2004. 368 p. (In Russ.)
5. Shabanov PD, Zarubina IV, Pripitina LS. Gipoksiya i karnitin. *Farmakologicheskie svoystva karnitina i perspektivy ego ispol'zovaniya v klinicheskoi praktike*. Saint Petersburg: VMedA, 2003. 80 p. (In Russ.)
6. Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Shabanov PD. *Antigipoksanty pri cherepno-mozgovoi travme*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb; 2006. 208 p. (In Russ.)
7. Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. *Metabolicheskie korrektoory gipoksii*. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: N-L; 2010. 916 p. (In Russ.)
8. Shabanov PD. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Neirokhimiya*. 2023;40(2):101–107. (In Russ.) DOI: 10.31857/S1027813323020127
9. Vinogradov VM, Akimov GA, Aleksandrova AE, et al. *Vliyanie antigipoksicheskikh sredstv na techenie blizhaishego vosstanovitel'nogo perioda posle ostroi gipoksii mozga. Vosstanovitel'nyi period posle ozhivleniya*. Moscow: Medgiz; 1970. P. 86–99. (In Russ.)
10. Smirnov AV. Bemtil: mekhanizm deystviya i svyazannye s nim ehffekty. *Fiziologicheski aktivnye veshchestva*. 1993;(25):5–8. (In Russ.)
11. Vinogradov VM, Krivoruchko BI. *Farmakologicheskaya zashchita mozga ot gipoksii*. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):27–37. (In Russ.)
12. Bobkov YuG, Vinogradov VM, Katkov VF, et al. *Farmakologicheskaya korrektsiya utomleniya*. Leningrad: Meditsina; 1984. 208 p. (In Russ.)
13. Voronina TA. Antioksidant meksidol. Osnovnye neiropsikhotropnye ehffekty i mekhanizm deystviya. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):2–12. (In Russ.)
14. Voronina TA. Novye nootropnye preparaty s neiroprotektornoi aktivnost'yu. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2002;2(3–4):375. (In Russ.)
15. Novikov VE, Ponamareva NS, Shabanov PD. *Aminotiolovye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Smolensk – Saint Petersburg: Ehlbi-SPb; 2008. 176 p. (In Russ.)
16. Zarubina IV, Mironova OP. The effect of bemithyl on the glutathione system in rat liver under acute hypoxia conditions. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(3):28–30. (In Russ.)
17. Vislobokov AI, Ignatov YuD, Galenko-Yaroshevskii PA, Shabanov PD. *Membrantropnoe deystvie farmakologicheskikh sredstv*. Saint Petersburg – Krasnodar: Prosveshchenie-Yug; 2010. 528 p. (In Russ.)
18. Okovityi SV, Ivanova OV. Klinicheskaya otsenka primeneniya bemitila v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskimi gepatitami. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2002;2(1–2):238–245. (In Russ.)
19. Shabanov PD, Ganapol'skii VP, Elistratov AA. Sravnitel'noe izuchenie meteoadaptogennykh svoystv peptidnykh i nepeptidnykh preparatov u dobrovol'tsev. *Medical academic journal*. 2007;7(2):42–48. (In Russ.)
20. Zarubina IV, Ganapolsky VP, Alexandrov PV, Shabanov PD. Study of meteoadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(1):1459–1463. (In Russ.)
21. Ganapol'skii VP, Aleksandrov PV, Shabanov PD. Meteoadaptogenic properties of peptide drugs in healthy volunteers. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007;70(6):41–47. (In Russ.)
22. Ganapol'skii VP, Shabanov PD. Meteoadaptogenic properties of antihypoxic drugs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(6):36–41. (In Russ.)
23. Ganapolsky VP, Alexandrov PV. Peptide meteoadaptogens for providing high physical ability in conditions of rapid changing of climate factors. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(1):1487–1488. (In Russ.)
24. Shabanov PD, Ganapol'skii VP, Zhumasheva AB, et al. Trekrezan kak metabolicheskii aktivator, obladayushchii svoystvami meteoadaptogena, psikhoenergizatora i immunomodulyatora (teoreticheskoe i ehksperimental'noe obosnovanie). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2006;(1):53–57. (In Russ.)

25. Shabanov PD, Ganapolsky VP, Elistratov AA. Comparative study of meteoadaptogenic properties of peptide and nonpeptide drugs in volunteers. *Medical academic journal*. 2007;7(2):42–48. (In Russ.)
26. Ganapolsky VP, Elistratov AA, Alexandrov PV, et al. Meteoadaptogenic properties of nootrop drugs. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2007;(4):61–66. (In Russ.)
27. Andreeva LI, Shabanov PD, Margulis BA, et al. Effekty tsentral'nogo vvedeniya belka teplovogo shoka 70 KDa. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2005;5(1):794–803. (In Russ.)
28. Andreeva LI, Shabanov PD, Margulis BA. Exogenous heat shock protein with a molecular weight of 70 KDa changes behavior in white rats. *Doklady Biological Sciences*. 2004;394(6):835–839. (In Russ.)
29. Shabanov PD, Meshchero SHK, Lebedev AA. Sindrom sotsial'noi izolyatsii. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2004. 208 p. (In Russ.)
30. Shabanov PD, Lebedev AA, Strel'tsov VF. Gormonal'nye mekhanizmy podkrepleniya. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2008. 272 p. (In Russ.)
31. Shabanov PD. Psikhofarmakologiya. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2008. 416 p. (In Russ.)
32. Torkunov PA, Shabanov PD. Patogenez toksicheskogo oteka legkikh. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2007. 176 p. (In Russ.)
33. Torkunov PA, Zemlyanoi AV, Shabanov PD. Farmakologicheskaya korrektsiya toksicheskogo oteka legkikh. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2008. 176 p. (In Russ.)
34. Marysheva VV, Shabanov PD. Antihypoxant activity in a series of 2-aminothiazole homologs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(1):67–70. (In Russ.)
35. Marysheva VV, Shabanov PD. Pharmacological activity of 2-mercaptopyrimido[4,5-b]indole and 2-mercapto-3-formylindole derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2006;40(5):80–82. (In Russ.)
36. Marysheva VV, Gavrev AI, Shabanov PD. Hepatoprotective action of thiazolo[5,4b]indole derivatives. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2006;6(4):1351–1354. (In Russ.)
37. Vislobokov AI, Mel'nikov AI, Marysheva VV, Shabanov PD. Membranotropnye effekty antigipoksantov s tiomochevinnoi gruppirovkoi. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2003;3(1-2):522–524. (In Russ.)
38. Vislobokov AI, Borisova SA, Shabanov PD. Farmakologiya ionnykh kanalov. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2012. 528 p. (In Russ.)
39. Marysheva VV, Torkunov PA, Varlashova MB, et al. Antihypoxic and antiedemic activity of new condensed indole derivatives. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(4):51–55. (In Russ.)
40. Marysheva VV, Torkunov PA, Shabanov PD. Protective effect of thiazolo[5,4-B]indole in toxic pulmonary edema. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;141(4):418–422. (In Russ.)
41. Mokrenko YV, Shabanov PD. Modeling of inflammatory and degenerative damages of parodont tissue for assessment of drugs and food supplements effect. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(2):57–59. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF11257-59
42. Mokrenko EV, Shabanov PD. Immunomodulyator trekrezan v lechenii vospalitel'no-degenerativnykh porazhenii myagkikh tkanei parodonta. *Cytokines and Inflammation*. 2016;15(2):204–211. (In Russ.)
43. Shabanov PD, Mokrenko EV. Anti-inflammatory and immune correcting properties of trekrezan in different modes of administration in a model of inflammatory and degenerative damages of soft parodont tissues. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2015;14(4):5–11. (In Russ.)
44. Zarubina IV, Mokrenko EV, Bolekhan AV, Shabanov PD. Comparative anti-inflammatory and ergotropic activity of metaprot, trekrezan and polyoxidonium and their combinations in bronchopulmonary inflammation in rats. *Medical academic journal*. 2016;16(3):48–56. (In Russ.)
45. Zarubina IV, Antonenkova YV, Bolekhan AV, Mokrenko YV. Effect of immune modulators in different combinations on lucigenine-dependent chemical luminescence in the blood alveolar and peritoneal macrophages. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(1):15–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF12115-18
46. Zarubina IV, Mokrenko EV, Shabanov PD. Metabolic and anti-inflammatory effects of trekrezan and polyoxidonium in experimental prostatitis in rats. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2016;15(2):15–21. (In Russ.)
47. Shabanov PD, Mokrenko EV. New immune modulator and adaptogenic trekrezan as a drug for prevention and treatment of inflammatory diseases. *Vestnik of the Smolensk State medical academy*. 2014;13(2):61–65. (In Russ.)
48. Shabanov PD, Zarubina IV, Mokrenko EV. Pharmacology of trekrezan, a new immune modulator and adaptogenic. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(2):12–27. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF12212-27
49. 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
50. 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
51. Shabanov PD. Osnovopolozhnik kontseptsii antigipoksantov (pamyati professora Vasiliya Mikhailovicha Vinogradova). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2004;(1):115–119. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHOR INFO

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