



# Разработка альтернативной модели *Danio rerio* для выявления адаптогенных эффектов фармакологических соединений

Ревякин А. О.

ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева»,  
Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Достоверные первичные скрининговые исследования на биомоделях, позволяющие быстро и дёшево выявлять эффекты потенциальных лекарственных веществ, являются важнейшим этапом доклинических исследований. Поэтому разработка новых альтернативных биологических моделей, с учётом требований биоэтики, является актуальным вопросом современной фармакологии. В статье приведены данные по созданию альтернативной модели *Danio rerio* для выявления адаптогенных эффектов биологически-активных веществ. Проведена фармакологическая валидация созданной модели. Показана возможность использования полученной модели для первичного скрининга соединений с потенциальной адаптогенной активностью.

**Ключевые слова:** *Danio rerio*; биомодель; альтернативная биомодель; фармакологическая активность; адаптоген; мексидол

## Для цитирования:

Ревякин А. О. Разработка альтернативной модели *Danio rerio* для выявления адаптогенных эффектов фармакологических соединений. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):42–45. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-42-45>. EDN: CTRWAB

**Поступила:** 15.11.2025. **В доработанном виде:** 15.12.2025. **Принята к печати:** 23.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

## Development of an alternative zebrafish (*Danio rerio*) model for identifying the adaptogenic effects of pharmacological compounds

Artem O. Revyakin

Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Reliable primary screening studies using biomodels, which enable rapid and cost-effective identification of the effects of potential medicinal substances, are a crucial step in preclinical research. Therefore, the development of new alternative biological models, taking into account bioethical requirements, is a pressing issue in modern pharmacology. This article presents data on the creation of an alternative zebrafish model for identifying the adaptogenic effects of biologically active substances. Pharmacological validation of the resulting model is conducted. The feasibility of using the resulting model for primary screening of compounds with potential adaptogenic activity is demonstrated.

**Keywords:** *Danio rerio*; zebrafish; biomodel; alternative biomodel; pharmacological activity; adaptogen; mexidol

## For citations:

Revyakin AO. Development of an alternative zebrafish (*Danio rerio*) model for identifying the adaptogenic effects of pharmacological compounds. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):42–45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-42-45>. EDN: CTRWAB

**Received:** 15.11.2025. **Revision received:** 15.12.2025. **Accepted:** 23.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

## Введение / Introduction

В условиях современной жизни существует огромное количество регулярных или единовременных факторов (психоэмоциональных ситуаций, физических нагрузок, климатических изменений и т. д.), которые требуют ресурсов организма для адаптации к ним [1]. Возникающие в связи с этим неспецифические состояния организма могут являться поводом для фармакологической коррекции. Поэтому разработка биологически активных соединений, обладающих адаптогенными свойствами является актуальной задачей современной медицины.

При доклинической оценке адаптогенных свойств препаратов, предназначенных для людей либо нейтрализации негативных последствий после формирования

неспецифического состояния организма (НСО), необходимо использовать адекватную биологическую модель того или иного состояния, и первоочередной проблемой становится получение требуемой модели. Ввиду необходимости максимального сходства реакций модельного организма с человеческим, выбор объектов, как правило, ограничивается классом млекопитающие [2, 3]. Однако, в соответствии с биоэтическими рекомендациями по замене в экспериментах млекопитающих на альтернативные модели, в настоящее время разрабатываются различные модели патологических и неспецифических состояний на животных, стоящих ниже млекопитающих на эволюционной ступени — простейшие, черви, гидробионты [4, 5].

Целью данной работы являлось создание альтернативной модели на рыбках *Danio rerio*, способной

выявлять адаптогенные свойства потенциальных фармакологических соединений.

Наиболее часто об адаптогенной активности препаратов судят по их способности повышать эффективность экспресс-адаптации к гипоксической гипоксии. Поэтому гипоксические воздействия рассматриваются как типовые для скрининга соединений — адаптогенов [6, 7].

Одним из принципиально важных свойств гипоксии как типового патологического процесса является её способность инициировать компенсаторно-приспособительные процессы, повышающие устойчивость организма к гипоксическому воздействию. Это свойство лежит в основе формирования процессов адаптации, перекрёстного повышения резистентности организма, феномена гипоксического прекондиционирования [8].

Схема исследований адаптогенной активности подразумевает несколько этапов: определение исходного уровня специфической резистентности; проведение цикла специфических тренировок для повышения переносимости воздействия; оценка текущего уровня специфической резистентности через относительно короткий промежуток времени и на отсроченном этапе. При этом основным признаком адаптогенного действия будет увеличение скорости и стойкости формирования состояния повышенной специфической резистентности (адаптации) к неблагоприятным (экстремальным) воздействиям, к которым относят и гипоксию. В связи с тем, что показана возможность оценки переносимости гипоксии на рыбках *Danio rerio* в тесте гипоксии гермообъёма [9], нами была разработана методика воспроизведения и оценки адаптогенной активности лекарственных средств на гидробионтах.

Перед началом тренировочного цикла осуществляли тестирование устойчивости *Danio rerio* к гиперкапнической гипоксии до появления нарушений поведения и двигательной активности. Показателем

устойчивости к гипоксии стала балльная оценка состояния рыбок [10] на момент завершения теста и длительность перенесённого гипоксического воздействия. В качестве тренирующего гипоксического воздействия выбрано пребывание рыбок в гермообъёме до снижения концентрации кислорода в воде до 2 мг/мл, один раз в день ежедневно на протяжении 5 суток.

Через двое суток после завершения тренировок повторно проводилось тестирование переносимости гипоксико-гиперкапнической пробы. Показателем наличия адаптации стало изменение длительности переносимости гипоксии.

Результаты изменения переносимости гипоксико-гиперкапнической пробы у *Danio rerio* (плотность посадки 16 г/л) под влиянием гипоксических тренировок представлены в табл. 1.

Анализ табл. 1 показывает, что в опытной группе отмечается достоверное увеличение времени переносимости условий герметизации по сравнению с интактными рыбами, причём в посттренировочном (через 2 дня после завершения тренировок) периоде этот показатель продолжает улучшаться.

Таким образом, мы наблюдаем адаптивный ответ на ежедневные гипоксические тренировки *Danio rerio*, выражающееся в увеличении времени переносимости гипоксии гермообъёма.

Для валидации созданной модели был использован препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) с известным антигипоксическим действием [11–13]. В дни тренировок в воду экспериментальной группы рыбок вводили мексидол в концентрации 500 мг/л. Во время периода гипоксических тренировок он усиливал срочный адаптивный ответ (+45,4 % к исходному уровню устойчивости) (табл. 2), что согласуется с ранее полученными данными на релевантных моделях [14]. Однако этот адаптационный эффект является нестойким и несколько ослабляется в посттренировочном периоде.

Таблица 1

Влияние гипоксических тренировок на показатели устойчивости *Danio rerio* к воздействию гиперкапнической гипоксии (гипоксии гермообъёма) ( $n = 20$ )

Table 1

Effect of hypoxic training on the resistance of *Danio rerio* to hypercapnic hypoxia (hypoxia of the sealed container) ( $n = 20$ )

Показатель	Интактные	Опытные	
		После тренировок	Через 2 дня
Длительность, мин	61±1,03	108±0,84	126±1,21
%	100	177,0***	206,6***
Предельные концентрации O <sub>2</sub> при переносимости гипоксии, мг/мл	0,6	0,6	0,6
Индекс состояния при концентрации кислорода 0,6 мг/л, баллы*	0,21±0,04	0,23±0,02	0,24±0,02

Примечания: \* Индекс состояния = сумма баллов при оценке/максимальное количество баллов; отличия достоверны \*\*\*  $p < 0,001$ .  
Notes: \* Condition index = sum of scores during evaluation/maximum number of scores; differences are significant \*\*\*  $p < 0.001$ .

Таблица 2

Влияние гипоксических тренировок и Мексидола на показатели устойчивости *Danio rerio* к воздействию гиперкапнической гипоксии (гипоксии гермообъёма) ( $n = 20$ )

Table 2

The effect of hypoxic training and Mexidol on the resistance of *Danio rerio* to hypercapnic hypoxia (hypoxia of the sealed container) ( $n = 20$ )

Показатель	Контроль		Мексидол	
	После тренировок	Через 2 дня	После тренировки	Через 2 дня
Длительность, мин %	108±0,84 100	126±1,21 100	157±1,06 145,4***	141±1,01 111,9**
Предельные концентрации O <sub>2</sub> при переносимости гипоксии, мг/мл	0,6	0,6	0,5	0,6
Индекс состояния при концентрации кислорода 0,6 мг/л, баллы	0,23±0,02	0,24±0,02	0,25±0,02	0,23±0,03

Примечания: Отличия достоверны \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .  
Notes: Differences are significant \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ .

Результаты изменения переносимости гипоксико-гиперкапнической пробы у *Danio rerio* (плотность посадки 16 г/л) под влиянием гипоксических тренировок и применения мексидола (500 мг/л) представлены в табл. 2.

### Заключение / Conclusion

Таким образом разработанная альтернативная модель является адекватной задачам скринингового исследования растворимых в воде фармакологических соединений, предположительно обладающих свойствами адаптогенов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Funding

The work was carried out without sponsorship.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Ревякин Артем Олегович** — к. б. н., доцент кафедры зоотехнии ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева, Москва, Российская Федерация

**Автор ответственный за переписку**

e-mail: ar\_info@mail.ru

РИНЦ SPIN-код: 4922-3200

**Artem O. Revyakin** — PhD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Chair of Animal Science, Timiryazev University, Moscow, Russian Federation

**Corresponding autor**

e-mail: ar\_info@mail.ru

RSCI SPIN code: 4922-3200

### Список литературы / References

1. Хребтова А.Ю., Шаламова Н.А. Адаптогенная и актопротекторная активность сукцинатов: опыт применения оксиметилэтилпиридина сукцината (мексидола) в гандболе. *Теория и практика физической культуры*. 2015;(5):48-51. [Khrebtova AYu, Shalamova NA. Succinate adaptogenic and actoprotective activity: experience with hydroxymethylpyridine succinate (mexidol) in (handball). *Theory and Practice of Physical Culture*. 2015;(5):48-51. (In Russ.)]. EDN UACABL

2. Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., и др. Экспериментальная оценка адаптогенной активности новых лекарственных средств и веществ с использованием крупных лабораторных животных. *Биомедицина*. 2012;(4):49-58. [Karkishchenko NN, Kapanadze GD, Stankova, NV, et al. Experimental assessment of adaptogenic activity of new medicines and substances with use of large laboratory animals. *Biomedicine*. 2012;(4):49-58. (In Russ.)]. EDN PМЕFIP

3. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [Текст] : учебное пособие

для системы медицинского и фармацевтического послевузовского образования / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. Москва : Профиль-2С, 2010. 354 с. (Альтернативы биомедицины). [Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research [Text]: A Textbook for the System of Medical and Pharmaceutical Postgraduate Education / Ed by NN Karkishchenko and SV Grachev. Moscow: Profile-2S, 2010. (Biomedical Alternatives). (In Russ.)]. ISBN 978-5-903950-10-2. EDN UAOCKN

4. Пронина Г.И., Корягина Н.Ю., Ревякин А.О., и др. Использование гидробионтов для моделирования патологии parenchymatous органов. *Биомедицина*. 2014;(2):56-63. [Pronina GI, Koryagina NYu, Revyakin AO. Use of hydrobionts for modelling pathology of parenchymatous bodies. *Biomedicine*. 2014;(2):56-63. (In Russ.)]. EDN SXRFKV

5. Pronina GI, Koryagina NY, Revyakin AO, et al. Use of Hydrobionts as Alternative Biological Models. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(5):584-594. doi: 10.1007/s11055-019-00774-4. EDN PWXHMW

6. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Оковитый С.В., и др. Методология исследования фундаментальных свойств адаптации и адаптогенной активности биологически активных веществ. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2021;(2):99-114. [Novikov VS, Shustov EB, Okovityi SV, et al. Methodology of Studying Fundamental Properties of Adaptation and Adaptogenic Activity of Biologically Active Substance. *Bulletin of education and science development of the Russian academy of natural sciences*. 2021;(2):99-114. (In Russ.)]. doi: 10.26163/RAEN.2021.14.31.014. EDN VCGWNI

7. Шустов Е.Б., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Ким А.Е. Батарея тестов для изучения адаптогенного действия биологически активных веществ в доклинических исследованиях. *Формулы фармации*. 2021;3(2):10-25. [Shustov EB, Okovity SV, Bolotova VTs, Kim AE. Battery of tests for studying the adaptogenic effects of biologically active substances in preclinical trials. *Pharmacy Formulas*. 2021;3(2):10-25. (In Russ.)]. doi: 10.17816/phf65230. EDN BYFBMC

8. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: Методические рекомендации / под ред. Каркищенко Н.Н. Москва: Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 2017. 97 с. [Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, et al. Biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs: Methodological recommendations / Ed by N.N. Karkishchenko. Moscow: Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, 2017. (In Russ.)]. EDN ZQZMGP

9. Ревякин А.О. Методические рекомендации по скрининговой оценке эффективности фармакологических препаратов для ветеринарного применения, предназначенных для коррекции гипоксических состояний на альтернативных биологических моделях. Калуга : Российский государственный аграрный университет МСХА им. К.А. Тимирязева, 2025. 14 с. [Revyakin AO. Methodological recommendations for screening assessment of the effectiveness of pharmacological drugs for veterinary use intended for correction of hypoxic conditions on alternative biological models. Kaluga: Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, 2025. (In Russ.)]. EDN WZEWSB

10. Ревякин А.О. Альтернативная модель *Danio rerio* для скрининговой оценки термо- и фригопротекторного действия фармакологических соединений. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(3):65-69. [Revyakin AO. Alternative model *Danio rerio* for screening evaluation of thermo- and frigoprotective action of pharmacological compounds. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2025-3-65-69. EDN: MBCNTU

11. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения Мексидола при гипоксии (обзор). *Медицинский альманах*. 2009;4(9):193-197. [Andreeva NN. Experimental and clinical aspects of Mexidol use in hypoxia (review). *Medical Almanac*. 2009;4(9):193-197. (In Russ.)].

12. Яснецов В.В., Смирнов Л.Д. Эффективность новых производных 3-гидроксипиридина, обладающих антиоксидантной активностью, при различных видах гипоксии: Труды VII международной конференции «Биоантиоксидант». М., 2006. С. 292-293. [Yasnetsov VV, Smirnov LD. The Effectiveness of New Derivatives of 3-Hydroxypyridine with Antioxidant Activity in Various Types of Hypoxia: Proceedings of the 7th International Conference "Bioantioxidant". Moscow, 2006, pp. 292-293. (In Russ.)].

13. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993;(3):259-260. [Lukyanova LD, Atabayeva RE, Shepeleva SY. Bioenergetic mechanisms of antihypoxic action of succinate-containing derivative of 3-hydroxypyridine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1993;(3):259-260. (In Russ.)].

14. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434-438. [Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMJ*. 2016;24(7):434-438. (In Russ.)]. EDN WCDRFP