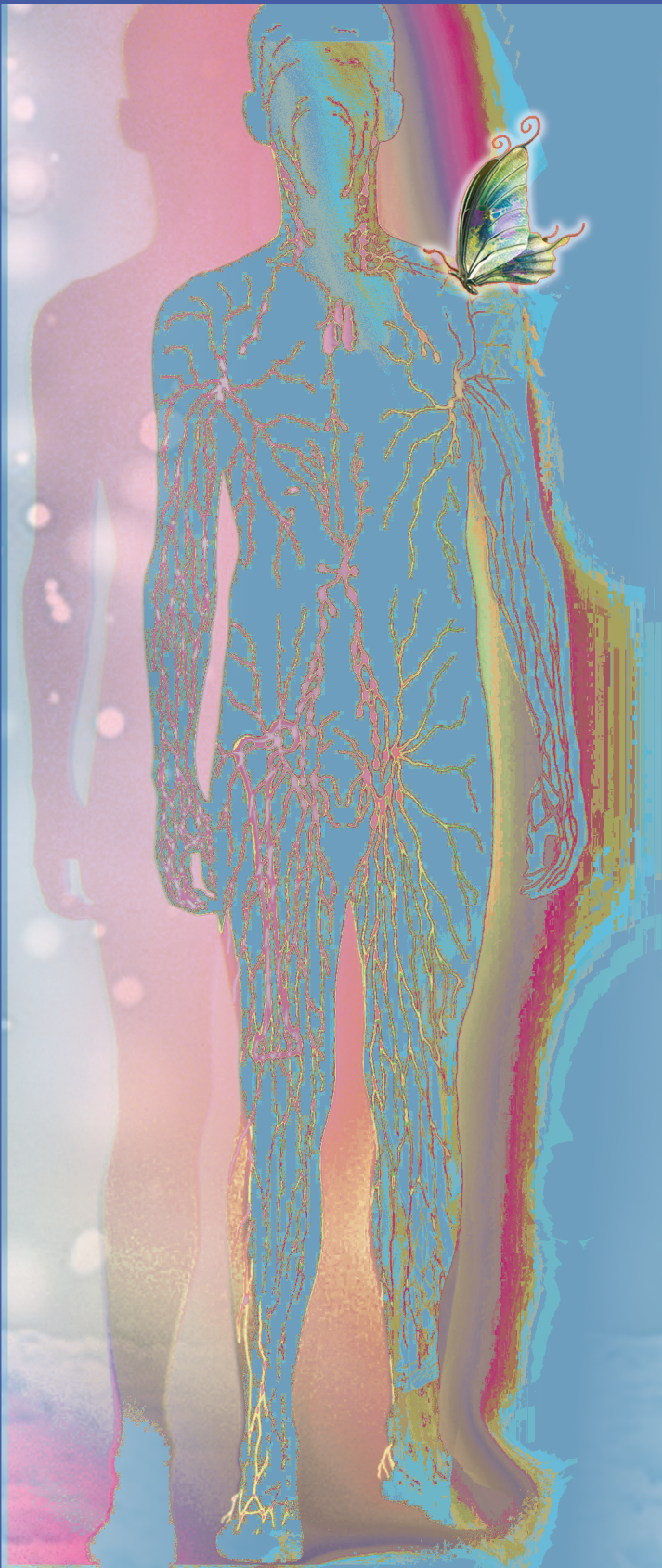


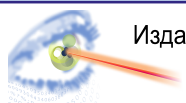
ISSN 2587-7836 (print)
ISSN 2686-8830 (online)

ФАРМАКОКИНЕТИКА и ДИНАМИКА

Включен в перечень рецензируемых научных журналов ВАК РФ



№4.2025



Главный редактор

Жердев Владимир Павлович

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Зам. главного редактора

Смирнов Валерий Валерьевич

д. фарм. н., Москва

Ответственный секретарь

Литвин Александр Алексеевич

д. б. н., Москва

Редакционная коллегия

Бондарева Ирина Борисовна

д. б. н., Москва

Воронина

Татьяна Александровна

заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, Москва

Громова Ольга Алексеевна

д. м. н., профессор, Москва

Дорофеев Владимир Львович

д. фарм. н., профессор, Москва

Дурнев Андрей Дмитриевич

член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Москва

Ковалёв Георгий Иванович

д. м. н., профессор, Москва

Коллик Лариса Геннадьевна

д. б. н., профессор РАН, Москва

Колыванов Геннадий Борисович

д. б. н., Москва

Мирзоян Рубен Симонович

заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, Москва

Мирошниченко Игорь Иванович

д. м. н., Москва

Рудакова Алла Всеволодовна

д. фарм. н., профессор, Санкт-Петербург

Раменская

Галина Владиславовна

д. фарм. н., профессор, Москва

Спасов Александр Алексеевич

академик РАН, д. м. н., профессор, Волгоград

Стародубцев

Алексей Константинович

д. м. н., профессор, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

академик РАН, д. м. н., профессор, Москва

Тюренков Иван Николаевич

член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Волгоград

д. б. н., профессор РАН, Москва

Хохлов Александр Леонидович

академик РАН, д. м. н., профессор, Ярославль

Выпускающая группа

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Ответственный за выпуск журнала

+7 (910) 449-22-73

e-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева

Елена Владимировна

Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»

подписка

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

сайт: www.izdat-oki.ru

Жук Елена Владимировна

Дизайн и верстка

e-mail: elenazuk70@mail.ru

Подписано в печать 30.12.2025 г. Тираж 400 экз.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com

115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8 ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Тел./Факс: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

NEICON (лаборатория Elrub) — создание и поддержка сайта журнала www.pharmacokinetics.ru на платформе Elrub.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 04.02.2021 года свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77-80349. ISSN 2587-7836. Журнал включен в перечень ВАК. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.ClinVest.ru

www.MyRWD.ru

www.Patient-Oriented.ru

www.PharmacoGenetics-Pharmaco-Genomics.ru

Журналы

Антибиотики и Химиотерапия

Качественная клиническая практика

Реальная клиническая практика: данные и доказательства

Пациентоориентированная медицина и фармация

Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru

www.izdat-oki.ru

Центр Фармакоэкономических Исследований
Издательство ОКИ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Влияние курсового приёма фабомотизола на деполяризацию предсердий крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью

Смирнова С. Л., Рощевская И. М., Цорин И. Б.,

Крыжановский С. А. 3

Вовлечённость нейротрофинов в патогенез болезни Паркинсона

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. 9

Влияние дипептидного миметика BDNF (соединение ГСБ-106) на формирование рефлексов и уровни моноаминов у крыс

Вистар с экспериментальным расстройством аутистического спектра

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б.,

Воронина Т. А. 17

Влияние острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Вититнова М. Б.,

Толпыго С. М., Шойбонов Б. Б., Кузьмина И. В. 26

Оптимизация условий экспериментальных моделей, опосредованных нарушением ГАМК-ергической нейротрансдукции

Шангин С. В., Мариевский В. Е., Вахитова Ю. В. 32

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

Ревякин А. О. 42

Ишемический инсульт и кардиоваскулярная коморбидность

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Ганьшина Т. С.,

Гладышева Н. А., Шойбонов Б. Б., Вититнова М. Б.,

Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л. 46

Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 1 — *in vivo* модели

Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Абдуллина А. А.,

Зайнуллина Л. Ф. 59

ОБЗОРЫ

Ишемический инсульт и кардиоваскулярная коморбидность

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Ганьшина Т. С.,

Гладышева Н. А., Шойбонов Б. Б., Вититнова М. Б.,

Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л. 46

Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 1 — *in vivo* модели

Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Абдуллина А. А.,

Зайнуллина Л. Ф. 59

Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у кроликов при различных путях введения

Попов Н. С., Гавриленко Д. А., Баранов М. С., Каурова Д. Е.,

Мяснянко И. Н., Балабаньян В. Ю. 69

Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у мышей при внутривенном введении

Попов Н. С., Гавриленко Д. А., Баранов М. С., Каурова Д. Е.,

Мяснянко И. Н., Иванов Д. С., Ильницкая И. Ю.,

Балабаньян В. Ю. 77

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у кроликов при различных путях введения

Попов Н. С., Гавриленко Д. А., Баранов М. С., Каурова Д. Е.,

Мяснянко И. Н., Балабаньян В. Ю. 69

Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у мышей при внутривенном введении

Попов Н. С., Гавриленко Д. А., Баранов М. С., Каурова Д. Е.,

Мяснянко И. Н., Иванов Д. С., Ильницкая И. Ю.,

Балабаньян В. Ю. 77

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФАРМАКОДИНАМИКИ

Влияние фабомотизола на особенности поведения крыс Вистар с моделью расстройства аутистического спектра, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты, в пубертатный период

Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А. 86

Сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® в исследовании биоэквивалентности

Василюк В. Б., Синявин С. А., Глобенко А. А., Капашин А. В.,

Пасько М. А. 96

Сравнительный анализ органических солей магния: клинико-фармакологические аспекты

Розозин М. А., Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю.,

Гришина Т. Р., Богачева Т. Е., Гоголева И. В., Жидоморов Н. Ю. 105

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® в исследовании биоэквивалентности

Василюк В. Б., Синявин С. А., Глобенко А. А., Капашин А. В.,

Пасько М. А. 96

Сравнительный анализ органических солей магния: клинико-фармакологические аспекты

Розозин М. А., Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю.,

Гришина Т. Р., Богачева Т. Е., Гоголева И. В., Жидоморов Н. Ю. 105

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Сравнительный анализ органических солей магния: клинико-фармакологические аспекты

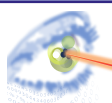
Розозин М. А., Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю.,

Гришина Т. Р., Богачева Т. Е., Гоголева И. В., Жидоморов Н. Ю. 105

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Влияние лигандов Sigma1R на судороги, вызванные блокадой ортостерического участка и хлорного канала ГАМК_A-рецептора

Шангин С. В., Вахитова Ю. В., Воронин М. В., Середенин С. Б. ... 112



Chief editor

Vladimir P. Zherdev

Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow

Deputy chief editor

Valery V. Smirnov

Ph.D., Moscow

Executive secretary

Alexander A. Litvin

Ph.D., Moscow

EDITORIAL BOARD

Irina B. Bondareva

Ph.D., Moscow

Tatiana A. Voronina

Honored Scientist RF, Ph.D.,
Professor, Moscow

Olga A. Gromova

Ph.D., Professor, Ivanovo

Vladimir L. Dorofeev

Ph.D., Professor, Moscow

Andrey D. Durnev

Corresponding Member RAS,
Ph.D., Professor, Moscow

Georgy I. Kovalev

Ph.D., Professor, Moscow

Larisa G. Colic

Ph.D., Professor, Moscow

Gennady B. Kolyvanov

Ph.D., Moscow

Ruben S. Mirzoyan

Honored Scientist RF, Ph.D.,
Professor, Moscow

Igor I. Miroshnichenko

Ph.D., Moscow

Alla V. Rudakova

Ph.D., Professor, St. Petersburg

Galina V. Ramenskaya

Ph.D., Professor, Moscow

Alexander A. Spasov

Academician RAS, Ph.D.,
Professor, Moscow

Alex K. Starodubtcev

Ph.D., Professor, Moscow

Dmitry A. Sychev

Academician RAS,
Ph.D., Professor, Moscow

Ivan N. Tyurenkov

Corresponding Member PAS,
Ph.D., Professor, Volgograd

Alexander L. Khokhlov

Academician RAS, Ph.D.,
Professor, Yaroslavl

ISSUING GROUP

Dmitry Yu. Belousov

Managing Editor
+7 (910) 449-22-73
e-mail: clinvest@mail.ru

Elena V. Afanaseva

CEO in LLC «Publishing OKI»
subscription
+7(916)986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Elena V. Zhuk

Design and layout
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Signed in print 30.12.2025. Circulation 400 copies.

Typography: LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Editorial address: 125315, Moscow, ul. Baltiiskay, 8 Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies

Tel./Fax: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

NEICON (Elpub Lab) — www.pharmacokinetica.ru creation and support on the Elpub Platform.

The journal was registered with the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on 02/04/2021, the certificate of registration of the mass media PI No. FS 77-80349. ISSN 2587-7836. The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation. Copying material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the accuracy of the information contained in promotional materials.

Sites

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru
www.ClinVest.ru
www.MyRWD.ru
www.Patient-Oriented.ru
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Journals

Antibiotics and Chemotherapy
Good Clinical Practice
Real-World Data & Evidence
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

www.HealthEconomics.ru
www.izdat-oki.ru

Center of Pharmacoeconomics Research
Publisher OKI

MECHANISM OF ACTION

Effect of a course of fabomotizole on atrial depolarization in rats with post-infarction chronic heart failure
Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA 3

Involvement of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease
Povarnina PYu, Gudasheva TA, Dorofeev VL 9

Effect of the dipeptide BDNF mimetic (compound GSB-106) on reflex development and monoamine levels in Wistar rats with an experimental autism spectrum disorder
Savinkova EV, Kapitsa IG, Kudrin VS, Narkevich VB, Voronina TA 17

The effect of acute alcohol intoxication on trypsin activity and hemostasis parameters in rats
Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Vititnova MB, Tolpygo SM, Shoibonov BB, Kuzmina IV 26

The optimization of experimental models mediated by impaired gabaergic neurotransmission
Shangin SV, Marievskii VE, Vakhitova YuV 32

Development of an alternative zebrafish (*Danio rerio*) model for identifying the adaptogenic effects of pharmacological compounds
Revyakin AO 42

REVIEWS

Ischemic Stroke and Cardiovascular Comorbidity
Litvinova SA, Voronina TA, Ganshina TS, Gladysheva NA, Shoibonov BB, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA, Dorofeev VL..... 46

Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 1 — *in vivo* models
Firstova YuYu, Vasileva EV, Abdullina AA, Zainullina LF 59

PRECLINICAL PHARMACOKINETIC STUDIES

Study of the pharmacokinetics of a new sidnonyimine derivative in rabbits with various routes of administration
Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Balabanyan VYu 69

Study of the pharmacokinetics of a new sidnonyimine derivative in mice with intragastric administration
Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS, Il'nitskaya IYu, Balabanyan VYu 77

PRECLINICAL PHARMACODYNAMICS STUDIES

Effect of fabomotizole on behavioral features in Wistar rats with an autism spectrum disorder model induced by prenatal administration of propionic acid during the pubertal period
Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA 86

BIOEQUIVALENCE STUDIES

Pharmacokinetic and safety comparison of two dosage strengths of the drug Ranquilon®: a bioequivalence study
Vasilyuk VB, Sinyavin SA, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA 96

CLINICAL PHARMACOLOGY

Comparative analysis of organic magnesium salts: clinical and pharmacological aspects
Rogozin MA, Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Grishina TR, Bogacheva TE, Gogoleva IV, Zhidomorov NYu 105

ORIGINAL EXPERIMENTAL RESEARCH

Influence of Sigma1R ligands on seizures induced by blockade of the orthosteric site and chloride channel of the GABA_A receptor
Shangin SV, Vakhitova YuV, Voronin MV, Seredenin SB 112



Влияние курсового приёма фабомотизола на деполяризацию предсердий крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью

Смирнова С. Л.¹, Рощевская И. М.¹, Цорин И. Б.², Крыжановский С. А.²

¹ ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, Российская Федерация

² ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Постинфарктная хроническая сердечная недостаточность способствует развитию фибрилляции предсердий, наиболее распространённой формы аритмии. Поиск новых лекарственных средств, обладающих выраженной антиаритмической активностью, на сегодняшний день представляется актуальным.

Цель исследования. Изучить последовательность деполяризации эпикарда предсердий у крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью после длительного приёма фабомотизола.

Методы. Последовательность деполяризации эпикарда предсердий у крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, вызванной передним трансмуральным инфарктом миокарда, и ложнооперированных животных изучена методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии после курсового приёма фабомотизола.

Результаты. Постинфарктная хроническая сердечная недостаточность провоцирует появление дополнительного очага возбуждения в лакунах лёгочных вен в левом предсердии, что является предиктором аритмогенности предсердий. Фабомотизол купирует дополнительный аритмогенный очаг возбуждения в области впадения лёгочных вен в левое предсердие, минимизируя риск развития предсердных тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: постинфарктная хроническая сердечная недостаточность; фабомотизол; последовательность деполяризации; эпикард; предсердия

Для цитирования:

Смирнова С. Л., Рощевская И. М., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Влияние курсового приёма фабомотизола на деполяризацию предсердий крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):3–8. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-3-8>. EDN: XTLLFC
Поступила: 08.11.2025. **В доработанном виде:** 08.12.2025. **Принята к печати:** 17.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Effect of a course of fabomotizole on atrial depolarization in rats with post-infarction chronic heart failure

Svetlana L. Smirnova¹, Irina M. Roshchevskaya¹, Iosif B. Tsorin², Sergey A. Kryzhanovskii²

¹ Federal Research Center "Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", Syktывkar, Russian Federation

² Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Post-infarction chronic heart failure contributes to the development of atrial fibrillation, the most common form of arrhythmia. The search for new drugs with pronounced antiarrhythmic activity is currently relevant.

Purpose of the study. To study the sequence of atrial epicardial depolarization in rats with post-infarction chronic heart failure after long-term administration of fabomotizole.

Methods. The sequence of atrial epicardial depolarization in rats with post-infarction chronic heart failure caused by anterior transmural myocardial infarction and sham-operated animals was studied using synchronous multichannel cardiac electrochronotopography after a course of fabomotizole administration.

Results. Post-infarction chronic heart failure provokes the appearance of an additional excitatory focus in the pulmonary vein lacunae of the left atrium, which is a predictor of atrial arrhythmogenicity. Fabomotizole suppresses an additional arrhythmogenic focus of excitation in the area where the pulmonary veins enter the left atrium, minimizing the risk of developing atrial tachyarrhythmias, including atrial fibrillation.

Keywords: post-infarction chronic heart failure; fabomotizole; depolarization sequence; epicardium; atria

For citations:

Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Effect of a course of fabomotizole on atrial depolarization in rats with post-infarction chronic heart failure. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):3–8. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-3-8>. EDN: XTLLFC
Received: 08.11.2025. **Revision received:** 08.12.2025. **Accepted:** 17.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Инфаркт миокарда является одной из основных причин формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Если в 1998 г. доля такого рода больных составляла 9,8 %, то в настоящее время она превышает 15 %, что позволяет говорить о том, что роль инфаркта миокарда как этиологического фактора ХСН увеличивается [1]. ХСН включает в себя комплекс процессов ремоделирования предсердий и желудочков, приводящий к электрической и механической дисфункции [2, 3]. Электрофизиологическое ремоделирование предсердий в определённой мере обусловлено нарушением функции синоатриального узла, выражающееся в значимом снижении I_f -тока, что сопровождается уменьшением медленной составляющей K^+ -тока замедленного выпрямления (I_{Ks}) и, напротив, активацией тока ионов Ca^{2+} (T и L типов), быстрого и сверхбыстрого K^+ -тока замедленного выпрямления (I_{Kur}), а также функции натрий-кальциевого обменника (INCX) [4, 5]. Постинфарктная ХСН является одним из ведущих факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП) [6, 7], которую рассматривают как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [8]. В настоящее время ХСН с сопутствующей ФП является одной из главных причин летальности пациентов сердечно-сосудистого профиля [9].

Развитию ФП способствует дилатация полостей предсердий [10], наличие клеток, способных к самостоятельной пейсмекерно-подобной активности в зоне лакун лёгочных вен [11], осложнения ряда заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, миокардиты и перикардиты [12]. В 27 % случаев у пациентов с острым инфарктом миокарда возникает ФП как наиболее распространённая форма аритмии [13].

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (ранее ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова») создан и фармакологически изучен оригинальный анксиолитик фабомотизол (афобазол), который кроме анксиолитической активности обладает выраженным кардиопротективным действием, в том числе проявляет антиаритмическую активность [14].

Цель / Purpose of the study. Исследовать последовательность деполяризации эпикарда предсердий у крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью после курсовой терапии фабомотизолом.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные / Animals. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 350–400 г, полученных из ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологи-

ческого агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в индивидуальных клетках стандарта Т/3 в условиях вивария ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (температура 21–23 °С, относительная влажность воздуха 40–60 %) при регулируемом 12 ч/12 ч световом режиме (свет/темнота) с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), и в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Экспериментальный протокол / Experimental protocol. Животных рандомизировали на три группы: 1-я — ложнооперированные (ЛО) животные, 2-я — животные с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 3-я — животные с постинфарктной ХСН после курсовой терапии фабомотизолом.

Экспериментальная модель / The experimental model. Эксперименты проводили на разработанной нами трансляционной модели постинфарктной ХСН, которая формируется у крыс через 90 дней после воспроизведения переднего трансмурального инфаркта миокарда [15]. Инфаркт миокарда моделировали по методу Селье [16]. После перикардэктомии перевязывали переднюю ветвь левой коронарной артерии на 0,5–1 мм ниже её выхода из-под ушка левого предсердия, грудную клетку ушивали. ЛО животным подводили лигатуру под коронарную артерию, но перевязку не производили. Терапию фабомотизолом (15 мг/кг, внутривентриально, ежедневно) начинали с 91-го дня от момента перевязки коронарной артерии и продолжали в течение 28 дней. Крысы 1- и 2-й групп по аналогичной схеме получали 0,2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Электрофизиологическое исследование / Electrophysiological examination. Последовательность деполяризации эпикарда предсердий была оценена методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронопографии спустя три месяца после операций и после курсового приёма фабомотизола. Для этой цели наркотизированных крыс (уретаном, 1,3 г/кг, внутривентриально) после трахеотомии переводили на искусствен-

ное дыхание при помощи аппарата искусственной вентиляции лёгких для мелких животных (Ugo Basele, Италия). Частоту и глубину дыхания подбирали индивидуально для каждого животного. После вскрытия грудной клетки и обнажения сердца на эпикард обоих предсердий накладывали многоканальные поверхностные электроды для синхронной регистрации 40 униполярных эпикардиальных электрограмм относительно объединённого отведения от конечностей. Синхронно с эпикардиальными предсердными электрограммами регистрировали биполярные ЭКГ в отведениях от конечностей. Момент прихода волны возбуждения в каждую точку отведения определяли по минимуму первой производной потенциала по времени и строили хронотопографическую карту последовательности деполяризации. Время указано в мс относительно пика R на ЭКГ во II отведении от конечностей, время до пика R указано с отрицательным знаком.

Статистика. Статистический анализ проводили с использованием пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Значимость различий между группами определяли с помощью t-критерия при $p < 0,05$. Данные представляли в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

На эпикарде предсердий у ЛО крыс (рис. 1) наблюдается равномерное распространение волны возбуждения от области синусно-предсердного узла по правому и левому предсердиям. От области синусно-

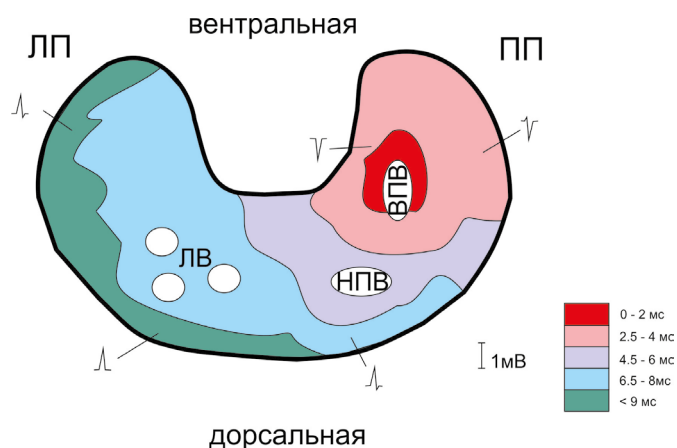


Рис. 1. Деполяризация эпикарда предсердий у ложнооперированных крыс

Fig. 1. Depolarization of the atrial epicardium in sham-operated rats

Примечания: ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена; ЛВ — лёгочные вены.

Notes: ПП — right atrium; ЛП — left atrium; ВПВ — superior vena cava; НПВ — inferior vena cava; ЛВ — pulmonary veins.

предсердного узла волна деполяризации последовательно распространяется по эпикарду правого предсердия в левое преимущественно по передней части межпредсердной перегородки. На дорсальной стороне левого предсердия возбуждение завершается.

Начало деполяризации эпикарда у ЛО животных наблюдается на $-62,9 \pm 4,2$ мс, переход волны возбуждения с правого предсердия на левое на $-59,4 \pm 2,6$ мс, окончание деполяризации эпикарда предсердий — на $-54,6 \pm 3,1$ мс. Длительность деполяризации эпикарда предсердий составляет $8,3 \pm 2,2$ мс, длительности деполяризации правого ($4,8 \pm 1,3$ мс) и левого ($4,8 \pm 1,9$ мс) предсердий практически одинаковы.

У животных с постинфарктной ХСН (рис. 2) наблюдается появление дополнительного очага возбуждения на эпикарде предсердий в области впадения лёгочных вен в левое предсердие спустя 3 мс (начало

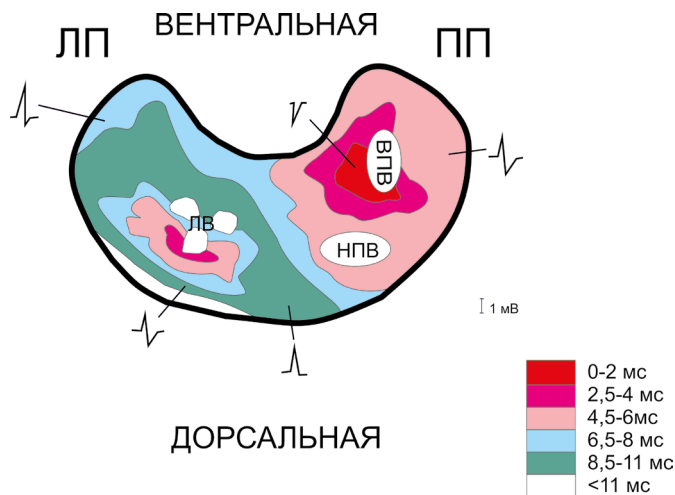


Рис. 2. Деполяризация эпикарда предсердий у крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью

Fig. 2. Depolarization of the atrial epicardium in rats with post-infarction heart failure

Примечания: ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена; ЛВ — лёгочные вены.
Notes: ПП — right atrium; ЛП — left atrium; ВПВ — superior vena cava; НПВ — inferior vena cava; ЛВ — pulmonary veins.

деполяризации эпикарда предсердий наблюдается на $-70,3 \pm 9,8$ мс, появление дополнительного очага возбуждения на $-65,8 \pm 8$ мс) после момента начала деполяризации области синусно-предсердного узла. От зоны ранней активации, расположенной в области лакун лёгочных вен, волна возбуждения распространяется к ушку левого предсердия и межпредсердной перегородке и сливается на $-63,9 \pm 7,6$ мс с фронтом деполяризации, движущимся со стороны правого предсердия, который является доминирующим. Деполяризация предсердий заканчивается на дорсальной стороне на $-56,2 \pm 9,1$ мс. Наблюдается неоднородность распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий. Длительность деполяризации эпикарда

предсердий у животных с постинфарктной ХСН составляет $14,1 \pm 3,3$ мс, правого — $9,0 \pm 4,9$ мс, левого — $7,7 \pm 3,9$ мс.

После курсового приёма фабомотизола у животных с постинфарктной ХСН (рис. 3) волна возбуждения от области синусно-предсердного узла равномерно распространяется по левому и правому предсердиям. Очаги дополнительного возбуждения в области лакун лёгочных вен в левом предсердии не выявляются.

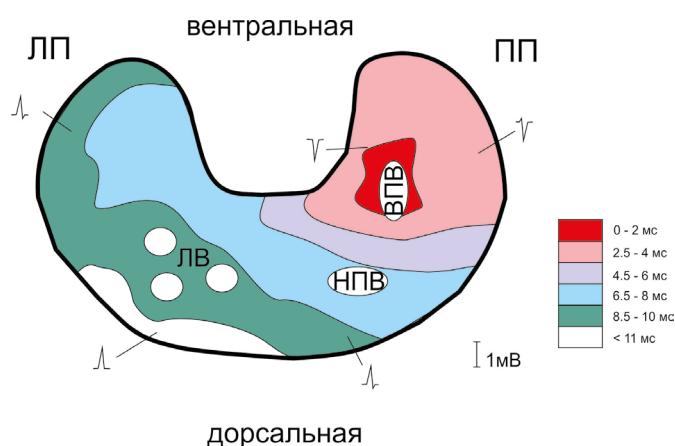


Рис. 3. Деполяризация эпикарда предсердий у крыс с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью на фоне приёма фабомотизола

Fig. 3. Depolarization of the atrial epicardium in rats with post-infarction heart failure treated with fabomotizole

Примечания: ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена; ЛВ — лёгочные вены.
Notes: ПП — right atrium; ЛП — left atrium; ВПВ — superior vena cava; НПВ — inferior vena cava; ЛВ — pulmonary veins.

Начало деполяризации эпикарда у животных с постинфарктной ХСН после курсового приёма фабомотизола наблюдается на $-66,3 \pm 7,2$ мс, переход волны возбуждения с правого предсердия на левое на $-61,6 \pm 4,4$ мс, эпикард предсердий полностью деполяризован к $-56,5 \pm 3,7$ мс. Длительность деполяризации эпикарда предсердий составляет $9,9 \pm 4,5$ мс, правого — $4,7 \pm 1,2$ мс, левого — $5,1 \pm 1,4$ мс.

Длительность деполяризации эпикарда предсердий у крыс с постинфарктной ХСН увеличивалась по сравнению с ЛО. Длительность деполяризации правого ($4,8 \pm 1,3$ мс) и левого предсердия ($4,8 \pm 1,9$ мс) у ЛО крыс практически не отличается. У крыс после экспериментального инфаркта миокарда длительность деполяризации правого предсердия ($9,0 \pm 4,9$ мс) больше, чем левого ($7,7 \pm 3,9$ мс). Курсовой приём фабомотизола способствует уменьшению времени деполяризации обоих предсердий ($9,9 \pm 4,5$ мс) по сравнению с крысами с постинфарктным ХСН ($14,1 \pm 3,3$ мс).

Временные характеристики деполяризации эпикарда предсердий у ЛО крыс и животных с ХСН на фоне приёма фабомотизола сходны.

Структурное ремоделирование предсердий, особенно фиброз, обнаруживается при многих формах заболеваний сердца. У крыс после инфаркта миокарда происходит значительное структурное ремоделирование сердца с увеличением содержания фиброзной ткани до $14,6 \pm 1,8$ % в левом и $10,8 \pm 2,2$ % в правом предсердиях [17], приводящее к значительному замедлению проводимости в левом предсердии [18], что является существенным риском возникновения аритмий.

Аритмогенез предсердий связан с наличием участков спонтанной деполяризации в левом предсердии в области устья верхней полой вены, лакун лёгочных вен [19] и задней стенки левого предсердия [20]. Электрофизиологическое ремоделирование предсердий в постинфарктный период вызвано перенапряжением и дилатацией предсердий на фоне перегрузки давлением [13], что способствует повышению риска развития наджелудочковых аритмий, в том числе и ФП [10].

Проведённые нами ранее исследования особенностей деполяризации миокарда животных с разными формами артериальной гипертензии, алкогольной кардиомиопатии выявили неоднородность распространения волны деполяризации по предсердиям, вызванную дополнительным очагом возбуждения в области лакун лёгочных вен в левом предсердии [21–23]. У животных с синдромом «Праздничного сердца» наблюдается несогласованность распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий, связанная с наличием двух очагов начального возбуждения в области верхней полой вены в правом предсердии и в левом предсердии, что может способствовать развитию ФП по типу реентри [24]. Препарат фабомотизол в экспериментах проявляет выраженную антиаритмическую активность [25, 26] и эффективно препятствует развитию ФП на модели ваготонической ФП [27]. Сглаживание фабомотизолом изменений в соотношении деполяризации правого и левого предсердий в острейшую фазу инфаркта миокарда свидетельствует о наличии у препарата антиаритмического действия [28].

Заключение / Conclusion

Таким образом, фабомотизол при длительном курсовом приёме купирует дополнительный очаг возбуждения, формирующийся в области впадения лёгочных вен в левое предсердие при постинфарктной хронической сердечной недостаточности, минимизируя риск развития предсердных тахиаритмий и фибрилляции предсердий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Смирнова С. Л. — дизайн эксперимента, подготовка и выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; *Рощевская И. М.* — дизайн эксперимента, выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; *Цорин И. Б.* — дизайн эксперимента, выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов; *Крыжановский С. А.* — постановка задачи, обсуждение и редактирование текста.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Smirnova SL — experimental design, preparation and conduct of experimental work, analysis and interpretation of results, drafting and editing of the text; *Roshchevskaya IM* — experimental design, execution of experimental work, analysis and interpretation of results, text editing; *Tsorin IB* — experimental design, implementation of experimental work, discussion of results; *Kryzhanovskii SA* — setting the problem, discussing and editing the text.

Compliance with ethical standards

This article does not describe any studies involving human subjects.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Смирнова Светлана Леонидовна — к. б. н., зав. отделом сравнительной кардиологии ФГБУН ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Российская Федерация

e-mail: smirnova.sl@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-2444>

РИНЦ SPIN-код: 7341-0013

Рощевская Ирина Михайловна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, г. н. с. Отдела сравнительной кардиологии ФГБУН ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: compcard@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>

РИНЦ SPIN-код: 5424-2991

Цорин Иосиф Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Svetlana L. Smirnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Comparative Cardiology FRC Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation

e-mail: smirnova.sl@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-2444>

RSCI SPIN code: 7341-0013

Irina M. Roshchevskaya — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member RAS, Chief Researcher of the department Comparative Cardiology FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: compcard@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>

RSCI SPIN code: 5424-2991

Iosif B. Tsorin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

RSCI SPIN code: 4015-3025

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Список литературы / References

- Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: особенности терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10(1)):40-44. [Smirnova MD, Ageev FT. Chronic heart failure as a myocardial infarction complication: therapy features. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(10(1)):40-44. (In Russ.)].
- Senen K, Turhan H, Riza Erbay A, et al. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2004 Aug;6(5):567-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.020.
- Lakhani I, Leung KSK, Tse G, Lee APW. Novel Mechanisms in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *Front Physiol*. 2019 Jul 5;10:874. doi: 10.3389/fphys.2019.00874.
- Verkerk AO, Wilders R, Coronel R, et al. Ionic remodeling of sinoatrial node cells by heart failure. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):760-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000083719.51661.B9.
- Wang Y, Hill JA. Electrophysiological remodeling in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Apr;48(4):619-32. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.01.009.
- Bergau L, Bengel P, Sciacca V, et al. Atrial fibrillation and heart failure. *J Clin Med*. 2022;11(9):2510. <https://doi.org/10.3390/jcm11092510>.
- Bizhanov KA, Abzaliev KV, Baimbetov AK, et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Jan;34(1):153-165. doi: 10.1111/jce.15759.
- Ayinde H, Riedle B, Ojo A, et al. Prognostic Significance of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction: A Study of 184,980 Medicare Patients. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022 Nov;44:37-43. doi: 10.1016/j.carrev.2022.06.258.
- Бокерия Л.А., Бжикиев З.Ю., Гафуров Ф.С. Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: выбор стратегии и оптимального лечения. *Анналы аритмологии*. 2020;17(3):194-203. [Bokeria LA, Bzhikshiev ZYu, Gafurov FS. Atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: selecting the right patient and the optimal strategy. *Annaly Aritmologii*. 2020;17(3):194-203. (In Russ.)]. doi: 10.15275/annaritmol.2020.3.5.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol*. 1981 May;314:445-56. doi: 10.1113/jphysiol.1981.sp013718.
- Редька А.В., Черных Т.М. Прогностические факторы фибрилляции предсердий у больных ИБС и метаболическим синдромом. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2018;(10):93-96. [Redka AV, Chernykh TM. Prognostic factors of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Modern Science: Current Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2018;(10):93-96. (In Russ.)]. EDN: YNHSTZ
- Шевченко А.С., Шукина Е.В., Алешечкин П.А. Влияние электрической активности миокарда на формирование фибрилляции предсердий у пациентов в постинфарктном периоде. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(2):141-151. [Shevchenko AS, Schukina EV, Alyoshechkin PA. Influence of electrical activity of the myocardium on the formation of atrial fibrillation in patients in the postinfarction period. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(2):141-151. (In Russ.)]. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-2-141-151.
- Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., и др. Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика афобазола. *Терапевт*. 2012;(1):32-40. [Kryzhanovskii SA, Stolyaruk VN, Vititnova MB, et al. Pleiotropic (cardiotropic) effects of the anxiolytic afobazole. *Therapist*. 2012;(1):32-40. (In Russ.)]. EDN: PUHFQL
- Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., и др. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(2):136-148. [Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Ionova EO, et al. A translational model of chronic heart failure in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2018;62(2):136-148. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2018.02.136-148.

- Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960 Oct;11:398-407. doi: 10.1177/000331976001100505.
- Murtaza G, Yarlagadda B, Akella K, et al. Role of the Left Atrial Appendage in Systemic Homeostasis, Arrhythmogenesis, and Beyond. *Card Electrophysiol Clin*. 2020 Mar;12(1):21-28. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.004.
- Hiram R, Naud P, Xiong F, et al. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1332-1347. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.066.
- Scheinman M, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103: 2120-2125. doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2120.
- Баталов Р.Е., Антонченко И.В., Попов С.В. Патологические предпосылки катетерного лечения фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010;(60):70-74. [Batalov RE, Antonchenko IV, Popov SV. Pathophysiological prerequisites for catheter treatment of atrial fibrillation. *Herald of Arrhythmology*. 2010;(60):70-74. (In Russ.)].
- Смирнова С, Иванова Л, Маркел А, et al. Comparison of propagation of atrial excitation with the cardiopotential distribution on the body surface of hypertensive rats. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012 May;12(3):195-9. doi: 10.5152/akd.2012.060.
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Рошевский М.П., и др. Деполяризация предсердий у крыс с алкогольной кардиомиопатией. *Доклады Академии наук*. 2018;479(1):96-98. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Roshchevsky MP, et al. Atrial depolarization in rats with alcoholic cardiomyopathy. *Reports of the Academy of Sciences*. 2018;479(1):96-98. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S086956521807023X.
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М. Деполяризация субэпикарда предсердий крыс с экспериментально вызванной лёгочной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(12):725-728. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM. Depolarization of the atrial subepicardium in rats with experimentally induced pulmonary hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2020;170(12):725-728. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-725-728. EDN: MTOJOJ
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Столярук В.Н. и др. Деполяризация предсердий у крыс при экспериментальном моделировании синдрома «Праздничного сердца». *Доклады Академии наук. Науки о жизни*. 2020;495(1):616-619. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Stolyaruk VN, et al. Depolarization of the rats' atria in experimental simulation of the holiday heart syndrome. *Reports of the Academy of Sciences. Life sciences*. 2020;495(1):616-619. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738920060232.
- Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А. Изучение эффектов афобазола на модели реперфузионных аритмий. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;(4):41-45. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA. Investigation of Afobazol Effects on a Model of Reperfusion Arrhythmias. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2010;(4):41-45. (In Russ.)].
- Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Изучение противofiбрилляторной активности афобазола у животных с интактным и денервированным миокардом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;(4):45-48. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Investigation of afobazol antifibrillation activity in animals with intact and denervated myocardium. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2010;(4):45-48. (In Russ.)]. EDN: MBVHWL
- Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Оценка эффективности афобазола на модели ваготонической фибрилляции предсердий. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;(4):49-52. [Stolyaruk VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Evaluation of afobazol efficiency on a model of vagotonic atrial fibrillation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2010;(4):49-52. (In Russ.)].
- Смирнова С. Л., Рошевская И. М., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Влияние анксиолитика фабомотизола на временные параметры деполяризации предсердий в острой фазе инфаркта миокарда. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):20-25. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. Effect of the anxiolytic fabomotizol on the time parameters of atrial depolarization in the acute phase of myocardial infarction. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):20-25. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2022-4-20-25.



Вовлечённость нейротрофинов в патогенез болезни Паркинсона

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Болезнь Паркинсона — второе по распространённости нейродегенеративное заболевание, связанное с прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов чёрной субстанции. К моменту появления первых симптомов заболевания и соответственно возможности его диагностики происходит потеря 50–60 % дофаминергических нейронов чёрной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме на 70–80 %. Современная фармакотерапия болезни Паркинсона всё ещё остаётся преимущественно симптоматической и направлена на компенсацию дефицита дофамина в ЦНС. В связи с этим актуально создание новых противопаркинсонических средств, способных как замедлять нейродегенерацию, так и стимулировать нейрогенез. Белки семейства нейротрофинов являются эндогенными нейропротекторами, а также активируют репаративные процессы в повреждённой нервной ткани. В настоящем обзоре суммированы данные литературы о связи нейротрофинов с патогенезом болезни Паркинсона и об их антипаркинсоническом потенциале.

Ключевые слова: нейротрофины; NGF; BDNF; NT-3; NT-4; болезнь Паркинсона

Для цитирования:

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. Вовлечённость нейротрофинов в патогенез болезни Паркинсона. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):9–16. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-9-16>. EDN: WHRWJQ

Поступила: 03.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 20.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Involvement of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease

Polina Yu. Povarnina, Tatiana A. Gudasheva, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease, associated with the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. By the time the first symptoms of the disease appear and, accordingly, the possibility of its diagnosis arises, 50–60 % of dopaminergic neurons in the substantia nigra are lost, and the dopamine level in the striatum decreases by 70–80 %. Modern pharmacotherapy for Parkinson's disease is still predominantly symptomatic and aimed at compensating for the dopamine deficiency in the CNS. In this regard, the development of new antiparkinsonian drugs capable of both slowing down neurodegeneration and stimulating neurogenesis is relevant. Proteins of the neurotrophin family are endogenous neuroprotectors and also activate reparative processes in damaged nervous tissue. This review consolidates current literature on the role of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease and evaluates their potential as a therapeutic strategy.

Keywords: neurotrophins; NGF; BDNF; NT-3; NT-4; Parkinson's disease

For citations:

Povarnina PYu, Gudasheva TA, Dorofeev VL. Involvement of neurotrophins in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):9–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-9-16>. EDN: WHRWJQ

Received: 03.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 20.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Болезнь Паркинсона (БП) — второе после болезни Альцгеймера по распространённости нейродегенеративное заболевание. По данным за 2021 год около 12 миллионов людей по всему миру имеют этот диагноз [1]. В основе заболевания лежит прогрессирующая гибель дофаминергических (ДА) нейронов чёрной субстанции, которая приводит к дефициту дофамина в стриатуме и как следствие к развитию двигательных нарушений — тремора, ригидности, брадикинезии, постуральной неустойчивости. Также

часто развиваются и другие симптомы, такие как нарушения сна, депрессия, ухудшение когнитивных функций [2]. Предполагается, что этиология БП связана с взаимодействием генетических и средовых факторов (например, некоторых токсинов) на фоне возрастного снижения функциональных возможностей организма [3].

Основные механизмы патогенеза БП — митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, нарушение функционирования аутофаголизосомной системы деградации внутриклеточных компонентов, агрегация α -синуклеина с образованием нейроток-

сичных фибрилл (телец Леви), нейровоспаление [4]. Повреждение в этих условиях преимущественно ДА-нейронов связано предположительно со спецификой метаболизма дофамина, ассоциированного с высоким уровнем образования активных форм кислорода, что усиливает клеточный стресс в патологических условиях [5].

Современная фармакотерапия БП всё ещё остаётся преимущественно симптоматической и направлена на компенсацию дефицита дофамина в ЦНС. Основными препаратами являются леводопа и её аналоги. Ограниченные возможности такого лечения связаны с тем, что к моменту возникновения первых симптомов заболевания и соответственно возможности его диагностировать уже происходит потеря 50–60 % ДА-нейронов чёрной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме на 70–80 % [6]. В связи с этим актуальной задачей современной фармакологии является создание новых противопаркинсонических препаратов, способных как замедлять нейродегенеративные процессы, так и способствовать замещению погибших нейронов за счёт стимуляции нейрогенеза.

Одними из основных факторов, способствующих выживанию нейронов, являются белки семейства нейротрофинов, которые у млекопитающих включают фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4) [7]. Нейротрофины поддерживают нормальное функционирование нейронов,

противодействуют клеточному стрессу и апоптозу, участвуют в регуляции нейро- и синаптогенеза [8]. Основные функции нейротрофинов опосредованы специфическими тирозинкиназными Trk рецепторами (TrkA, TrkB, TrkC). NGF взаимодействует с TrkA рецепторами, BDNF и NT-4 — с TrkB, NT-3 активирует все три типа Trk рецепторов, связываясь с наибольшей аффинностью с TrkC [9]. Все нейротрофины взаимодействуют с p75 рецепторами, которые в зависимости от условий опосредуют выживаемость, дифференцировку, синаптическую пластичность или гибель нейронов [7]. Схематично взаимодействие нейротрофинов с рецепторами и активируемые в результате этого взаимодействия пострецепторные сигнальные каскады представлены на рис. 1

Интерес к изучению нейротрофинов как потенциальных средств лечения БП возник в начале 1990-х годов, когда было показано, что BDNF улучшает выживаемость культивируемых ДА-нейронов чёрной субстанции [10, 11]. В данном обзоре представлены литературные данные о связи нейротрофинов с патогенезом БП и об их антипаркинсоническом потенциале.

Нейротрофины и дофаминергическая nigrostriальная система / Neurotrophins and the dopaminergic nigrostriatal system

Показано [12–14], что ДА-нейроны экспрессируют TrkB и TrkC рецепторы, и эта экспрессия выявлена как в стриатуме, так и в чёрной субстанции. BDNF экспрессируется в чёрной субстанции, а также

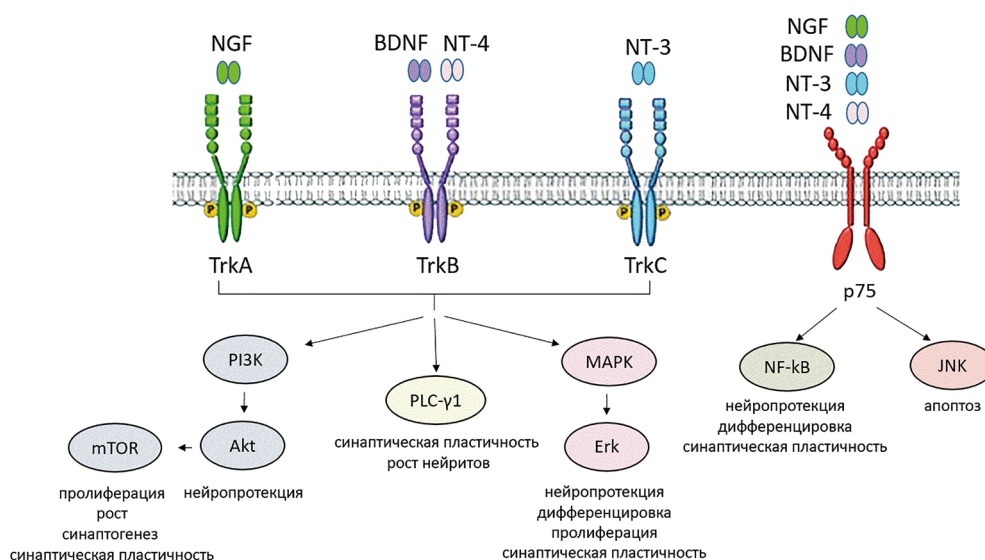


Рис. 1. Взаимодействие нейротрофинов с рецепторами и активируемые в результате внутриклеточные сигнальные каскады

Fig. 1. Neurotrophin signaling: receptor binding and intracellular cascades

Примечания: PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PLCγ1 — фосфолипаза С гамма 1; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NF-κB — ядерный транскрипционный фактор каппа В; JNK — с-Jun-N-терминальная киназа; mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; Erk — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.

Notes: PI3K — phosphatidylinositol-3-kinase; PLCγ1 — phospholipase C gamma; MAPK — mitogen-activated protein kinase; NF-κB — nuclear factor kappa B; JNK — c-Jun N-terminal kinase; mTOR — mammalian target of rapamycin; Erk — extracellular signal-regulated kinase.

антероградно транспортируется в нигростриарные ДА-нейроны из коры, миндалевидного тела и таламуса [15, 16] и является критическим фактором выживания и функционирования этих нейронов. У мышей с нокаутом *bdnf* в среднем мозге наблюдается снижение количества ДА-нейронов в компактной части чёрной субстанции на 23 % по сравнению с животными дикого типа [17]. Нокаут *bdnf* в коре головного мозга мышей ассоциирован с частичной атрофией средних шипиковых нейронов стриатума (сморщенная сома, уменьшенное количество дендритов) в раннем постнатальном возрасте и с гибелью 35 % этих нейронов к возрасту 1 года [15]. BDNF улучшает выживаемость культивируемых ДА-нейронов вентрального среднего мозга крысиных эмбрионов, стимулирует их рост, дифференцировку, а также синтез, высвобождение и обратный захват дофамина [11, 18].

NT-3 и NT-4 также оказывают протекторное действие в отношении ДА-нейронов и регулируют их функции, при этом их эффекты качественно и/или количественно отличаются от эффектов BDNF. Так, на культуре ДА-нейронов вентрального среднего мозга крысиных эмбрионов в условиях бессывороточной среды наиболее выраженный нейропротекторный эффект оказывал NT-4, который увеличивал количество выживших в течение 7 дней нейронов в 6,9 раз в наиболее эффективной концентрации; BDNF в тех же условиях увеличивал число выживших нейронов в 3 раза, NT-3 — в 2,3 раза [19]. Все три нейротрофина увеличивали активность тирозингидроксилазы и содержание дофамина в этой культуре, при этом наибольший эффект проявляли BDNF и NT-4; обратный захват дофамина усиливали BDNF и NT-3, но не NT-4 [19].

Хотя ДА-нейроны не экспрессируют TrkA рецепторы, специфичные для NGF, эти рецепторы экспрессируются холинергическими интернейронами стриатума [20]. В экспериментах *in vitro* были выявлены дофамин-позитивные эффекты NGF. Так, NGF увеличивал активность тирозингидроксилазы в культуре клеток крысиной феохромацитомы линии PC12 [21, 22], стимулировал экспрессию дофаминовых D2-рецепторов в культуре клеток опухоли гипофиза крысы линии GH3 [23]. В культуре нейронов среднего мозга крысиных эмбрионов NGF стимулировал высвобождение дофамина, и этот эффект был опосредован α 75 рецепторами, поскольку блокировался введением антител к этим рецепторам [24]. В пользу антипаркинсонического потенциала NGF свидетельствует и его способность стимулировать экспрессию BDNF в головном мозге [25].

Эффекты нейротрофинов на экспериментальных моделях болезни Паркинсона / Effects of neurotrophins in experimental models of Parkinson's disease

Наиболее хорошо антипаркинсонические эффекты на *in vivo* моделях изучены для BDNF. Нейротрофин оказался эффективен как при профилактическом, так и при лечебном введении. Так, на модели паркин-

сонического синдрома (ПС) на мышцах C57Bl/6, индуцированного 5-дневным внутрибрюшинным (в/б) введением МФТП, BDNF при введении в средний мозг за 2 дня до моделирования ПС практически полностью предотвращал снижение содержания дофамина, гибель ДА-нейронов и накопление α -синуклеина в стриатуме, а на поведенческом уровне противодействовал развитию олигокинезии и ригидности [26]. В данном исследовании дополнительно на культуре клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y, было установлено что BDNF стимулирует аутофагию, ухудшенную в условиях МПТР-индуцированной токсичности, а с использованием ингибитора аутофагии 3-метиладенина (ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы — PI3K) было показано, что нейропротекторный эффект BDNF по крайней мере частично опосредован стимуляцией аутофагии [26]. На близкой модели ПС, индуцированного 7-дневным в/б введением МФТП мышам C57Bl/6, введение в левый желудочек мозга аденовирусного вектора, несущего ген BDNF, за 2 недели до моделирования ПС предотвращало снижение количество ДА-нейронов примерно на 50 % в стриатуме и практически полностью в чёрной субстанции, а также снижение активности комплексов I, II и III дыхательной цепи митохондрий в этих областях мозга, что было показано как по экспрессии специфических маркеров, так и по ферментативной активности [27]. На поведенческом уровне генная терапия BDNF практически полностью противодействовала не только развитию двигательных нарушений, но и ухудшению памяти мышей в тесте распознавания нового объекта [27].

На модели ПС, индуцированного односторонним введением 6-OHDA в стриатум крысам, трансплантация через неделю после моделирования ПС мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, экспрессирующих BDNF, в чёрную субстанцию повреждённого полушария мозга приводила к увеличению размеров сомы ДА-нейронов чёрной субстанции и количества их отростков в стриатуме по сравнению с нелечеными животными, а также к примерно двукратному снижению индуцированных амфетамином ротаций [28]. На этой же модели трансплантация в стриатум модифицированных фибробластов, продуцирующих BDNF, за 2 недели до инъекции 6-OHDA способствовала значительному снижению гибели ДА-нейронов стриатума [29].

Для NGF также была показана активность в условиях экспериментального ПС. Так, на модели ПС, индуцированного введением 6-OHDA в чёрную субстанцию крысам, введение NGF в стриатум непосредственно перед инъекцией токсина приводило к статистически значимому снижению количества амфетамин-индуцированных ротаций и нормализации двигательной активности с терапевтическим эффектом в обоих случаях около 30 %, а также к восстановлению содержания дофамина в стриатуме

и чёрной субстанции с терапевтическим эффектом также около 30 % [30]. Внутривенное введение абсорбированного на наночастицах NGF мышам за 15 минут до или 10 минут после однократного в/б введения МФТП противодействовало снижению двигательной активности и развитию ригидности, причём этот эффект NGF сохранялся как минимум в течение 3 недель [31].

NT-3 на моделях БП проявлял нейропротекторную, DA-позитивную и мнемоторную активность. В условиях экспериментальной БП, вызванной односторонней инъекцией 6-OHDA в вентральную область покрышки и медиальный пучок переднего мозга, введение животным через 4 недели после токсина в те же области нейрональных стволовых клеток, экспрессирующих NT-3, снижало примерно в два раза количество апоморфин-индуцированных ротаций, а также корректировало ухудшение памяти в водном лабиринте Морриса в сравнении с животными, которым вводили физиологический раствор вместо стволовых клеток [32]. В условиях 8-дневного хронического введения 6-OHDA в стриатум крысам хроническое введение NT-3 (6 дней до начала и на протяжении введения токсина) в чёрную субстанцию того же полушария приводило к стимуляции метаболизма дофамина в стриатуме, а также к снижению количества амфетамин-индуцированных ротаций, при этом эти эффекты NT-3 были менее выраженными, чем у BDNF в тех же условиях [33]. В то время как BDNF увеличивал уровни метаболитов дофамина 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме соответственно на 42 % и на 32 %, NT-3 увеличил только уровень 5-ГИУК на 24 %; BDNF снижал количество амфетамин-индуцированных ротаций на 70 %, а NT-3 только на 50 % [33].

Также у NT-3 была выявлена нейропротекторная активность на модели ПС, индуцированного в/б введением МФТП рыбам *Danio rerio* [34]. Внутримозговое введение NT-3 этим рыбам через сутки после МФТП статистически значимо противодействовало снижению количества DA-нейронов в головном мозге, снижению экспрессии генов тирозингидроксилазы, транспортёра дофамина и BDNF, что сопровождалось улучшением двигательной активности [34].

В доступной литературе не было найдено результатов исследований антипаркинсонической активности NT-4 *in vivo*. Однако есть данные, что NT-4 при внутримозговом введении крысам с 6-OHDA-индуцированным ПС стимулировал рост волокон нигральных эмбриональных трансплантантов, что приводило к практически полному устранению метамфетамин-индуцированных ротаций [35].

Таким образом, в экспериментах *in vivo* лучше всего изучены антипаркинсонические эффекты BDNF, которые включают защиту DA-нейронов от гибели, стимуляцию их роста и синаптогенеза, стимуляцию

синтеза дофамина, стимуляцию активности дыхательной цепи митохондрий и аутофагии, противодействие накоплению α -синуклеина, а на поведенческом уровне коррекцию двигательных и когнитивных нарушений. Согласно имеющимся данным литературы наиболее близок к BDNF по своим эффектам NT-3, который также защищает DA-нейроны от гибели, стимулирует экспрессию генов дофамина, транспортёра дофамина и BDNF, а также корректирует двигательные и когнитивные нарушения. Для NGF есть лишь небольшое количество данных, свидетельствующих о его нейропротекторной активности на моделях ПС, однако значительно менее выраженной, чем у BDNF.

Нейротрофины как биомаркеры болезни Паркинсона / Neurotrophins as biomarkers of Parkinson's disease

В большом количестве клинических исследований выявлено изменение содержания BDNF в периферической крови и головном мозге людей с БП по сравнению с людьми, не имеющими этого диагноза.

В посмертных исследованиях было установлено, что содержание мРНК BDNF в чёрной субстанции снижено примерно на 70 % у людей с БП по сравнению с людьми, умершими от других причин, причём это снижение было связано не только с гибелью DA-нейронов, но и с уменьшенной на 20 % экспрессией мРНК BDNF оставшимися DA-нейронами по сравнению с нормой [36].

Уровень BDNF при БП снижается и в периферической крови. Так, было показано [37], что содержание BDNF снижено в сыворотке крови у людей с БП, не получавших лечения, в 1,4 раза по сравнению со здоровыми людьми и прямо коррелирует с содержанием транспортёра дофамина в базальных ганглиях. В исследовании [38] было выявлено снижение содержания BDNF в сыворотке крови у людей с БП в 1,6 раз по сравнению со здоровыми людьми, при этом уровень BDNF положительно коррелировал с сохранностью когнитивных функций. Интересно отметить, что в ряде исследований была установлена положительная корреляция между уровнем BDNF в сыворотке крови и стадией заболевания, а также выраженностью моторных нарушений, что предположительно объясняется компенсаторным увеличением экспрессии периферического нейротрофина [39, 40].

Как показал метаанализ 27 рандомизированных клинических исследований, проведённых с 2014 по 2023 годы, физические упражнения при БП способствуют улучшению двигательных функций, что ассоциировано с увеличением экспрессии BDNF в сыворотке крови [41]. Так, 16-недельная функциональная физическая реабилитация приводила у людей с БП к увеличению содержания BDNF в сыворотке крови на 40 % по сравнению с исходным уровнем и значительному снижению выраженности двигательных нарушений [42].

У людей с ранней стадией БП (в среднем 2,7 года с начала появления симптомов) было выявлено сни-

женное содержание NGF по сравнению со здоровыми людьми более чем в 4,5 раза, а у людей с продвинутой стадией БП (в среднем 9,1 лет с начала появления симптомов) снижение содержания NGF по сравнению со здоровыми людьми было статистически незначимым [43]. Вероятно, как и в случае с BDNF, увеличение содержания NGF в периферической крови на продвинутых стадиях БП носит компенсаторный характер. В посмертных исследованиях у людей с БП было выявлено снижение содержания NGF в базальных холинергических ядрах переднего мозга в среднем на 68 % по сравнению с людьми того же возраста, не имеющими данного диагноза [44]. Поскольку холинергические нейроны переднего мозга играют ключевую роль в регуляции когнитивных функций, это свидетельствует о связи когнитивных нарушений, часто наблюдаемых при БП, с дефицитом NGF.

В доступной литературе не обнаружено данных о содержании NT-3 и NT-4 в организме при болезни Паркинсона.

Низкомолекулярные миметики нейротрофинов с антипаркинсонической активностью / Low-molecular-weight neurotrophin mimetics with antiparkinsonian activity

Поскольку нейротрофины в связи со своей белковой природой обладают низкой биодоступностью [45], рядом исследовательских групп разрабатываются их низкомолекулярные миметики. Для некоторых из таких соединений выявлены выраженные антипаркинсонические свойства. Так, природный флавоноид 7,8-дигидроксифлавонон, агонист TrkB рецепторов, при хроническом (профилактическом + лечебном) пероральном введении (12–16 мг/кг в день с питьевой водой) в значительной степени противодействовал гибели DA-нейронов чёрной субстанции и развитию двигательных нарушений на крысиной модели ПС, индуцированного односторонним введением 6-OHDA в стриатум, а также на мышинной модели ПС, индуцированного однократным системным введением МФТП [46]. На мышинной модели ПС, индуцированного 4-недельным введением МФТП, 7,8-дигидроксифлавонон при 4-недельном введении после МФТП (5 мг/кг, перорально) практически полностью предотвращал снижение уровня тирозингидроксилазы в стриатуме и развитие двигательных нарушений, что сопровождалось увеличением активации TrkB рецепторов в этой области [47].

Синтетическое производное 7,8-дигидроксифлавонона соединение CF3CN, обладающее более мощным агонистическим эффектом в отношении TrkB рецепторов, на генетической мышинной модели БП при хроническом пероральном введении (10 мг/кг) увеличивало примерно в два раза количество DA-нейронов чёрной субстанции по сравнению с нелечеными животными, восстанавливало двигательные функции в батарее тестов [48].

Антипаркинсонические эффекты известны также для оригинального дипептидного миметика 4-й

петли NGF соединения ГК-2, сконструированного и синтезированного в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (в настоящее время ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») [49]. В экспериментах *in vitro* ГК-2 в концентрациях 10^{-8} – 10^{-5} М защищал клетки феохромоцитомы РС12 крыс от МФТП-индуцированной токсичности [50]. При однократном в/б введении в дозах 0,01–5 мг/кг ГК-2 дозозависимо снижал выраженность галоперидоловой каталепсии у крыс в 1,5–15 раз по сравнению с контрольной группой, при этом максимальный эффект наблюдался в дозах 0,5 и 1 мг/кг [51]. Этот эффект ГК-2 сохранялся после перорального введения в дозе 10 мг/кг. Однократная инъекция ГК-2 (1 мг/кг, в/б) мышам за 24 ч до введения МФТП (30 мг/кг, в/б) предотвращала снижение двигательной активности в тесте «открытое поле», с эффектом 30 % от максимально возможного [51]. На крысиной модели ПС, индуцированного односторонней инъекцией 6-OHDA в стриатум, ГК-2 (1 мг/кг, в/б, хронически) практически полностью противодействовал развитию апоморфин-индуцированных ротаций [51].

Таким образом, низкомолекулярные системно-активные миметики нейротрофинов перспективны в качестве потенциальных средств лечения БП.

Заключение / Conclusion

Возможность диагностики БП появляется лишь на этапе потери 50–60 % DA-нейронов чёрной субстанции, в связи с чем симптоматическая терапия, направленная на компенсацию дофамина, является недостаточной. Актуальной задачей современной фармакологии является создание новых противопаркинсонических препаратов, способных замедлять нейродегенеративные процессы. Белки семейства нейротрофинов (NGF, BDNF, NT-3 и NT-4) являются эндогенными нейропротекторами, стимулируют нейро- и синаптогенез и в целом поддерживают пластичность мозга. В клинических исследованиях выявлена ассоциация БП со снижением содержания нейротрофинов в головном мозге и в периферической крови. В экспериментах на *in vivo* моделях БП было показано, что нейротрофины увеличивают выживаемость DA-нейронов, стимулируют синтез и высвобождение дофамина, корректируют митохондриальную дисфункцию, стимулируют аутофагию, а на поведенческом уровне нормализуют двигательные нарушения.

Антипаркинсонический потенциал наиболее хорошо изучен для BDNF, однако NT-3 и NT-4 могут оказаться не менее перспективными в качестве основы для создания потенциальных лекарственных средств. NGF, хотя и не оказывает прямого влияния на DA-нейроны, может опосредованно увеличивать их выживаемость и стимулировать синтез дофамина,

в связи с чем также заслуживает внимания в аспекте разработки новых средств фармакотерапии. Антипаркинсонический потенциал нейротрофинов обусловлен также тем, что они играют важную роль в поддержании когнитивных функций и эмоционального статуса [52]. Эти их функции могут быть полезны в отношении депрессии и когнитивных нарушений, которые часто развиваются при БП.

Проблема низкой биодоступности нейротрофинов может быть решена с помощью создания их низкомолекулярных миметиков. Несколько таких соединений продемонстрировали антипаркинсоническую активность на *in vivo* моделях БП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FGFG-2025-0008).

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of this article have confirmed that they have no conflicts of interest to disclose.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FGFG-2025-0008).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Поварнина Полина Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: povarnina-pyu@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Polina Yu. Povarnina — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: povarnina-pyu@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

- Luo Y, Qiao L, Li M, et al. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2025 Jan 10;16:1498756. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Stefani A, Pierantozzi M, Cardarelli S, et al. Neurotrophins as Therapeutic Agents for Parkinson's Disease; New Chances From Focused Ultrasound? *Front Neurosci.* 2022 Mar 25;16:846681. doi: 10.3389/fnins.2022.846681.
- Chmielarz P, Saarma M. Neurotrophic factors for disease-modifying treatments of Parkinson's disease: gaps between basic science and clinical studies. *Pharmacol Rep.* 2020 Oct;72(5):1195-1217. doi: 10.1007/s43440-020-00120-3.
- Watanabe H, Dijkstra JM, Nagatsu T. Parkinson's Disease: Cells Succumbing to Lifelong Dopamine-Related Oxidative Stress and Other Bioenergetic Challenges. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 7;25(4):2009. doi: 10.3390/ijms25042009.
- Гусев Е.И., Блохин В.Е., Вартанов С.А., и др. Разработка ранней диагностики болезни Паркинсона и комплексный экономический анализ эффекта от ее внедрения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(1):9-20. [Gusev EI, Blokhin VE, Vartanov SA, et al. Development of early diagnosis of Parkinson's disease and comprehensive economic analysis of the effect of its implementation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(1):9-20. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20211210119.
- Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2018;1727:1-17. doi: 10.1007/978-1-4939-7571-6_1.
- Ateaque S, Merkouris S, Barde YA. Neurotrophin signalling in the human nervous system. *Front Mol Neurosci.* 2023 Jul 4;16:1225373. doi: 10.3389/fnmol.2023.1225373.
- Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:3-15. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_1.
- Hyman C, Hofer M, Barde YA, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature.* 1991 Mar 21;350(6315):230-2. doi: 10.1038/350230a0.
- Beck KD, Knüsel B, Hefti F. The nature of the trophic action of brain-derived neurotrophic factor, des(1-3)-insulin-like growth factor-1, and basic fibroblast growth factor on mesencephalic dopaminergic neurons developing in culture. *Neuroscience.* 1993 Feb;52(4):855-66. doi: 10.1016/0306-4522(93)90534-m.
- Ma B, Savas JN, Chao MV, Tanese N. Quantitative analysis of BDNF/TrkB protein and mRNA in cortical and striatal neurons using α -tubulin as a normalization factor. *Cytometry A.* 2012 Aug;81(8):704-17. doi: 10.1002/cyto.a.22073.
- Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. *Vitam Horm.* 2020;114:71-89. doi: 10.1016/bs.vh.2020.04.008.
- Numan S, Serougy KB. Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: a double-label in situ hybridization study. *J Comp Neurol.* 1999 Jan 18;403(3):295-308. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990118)403:3<295::aid-cne2>3.0.co;2-1.
- Baquet ZC, Gorski JA, Jones KR. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2004 Apr 28;24(17):4250-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3920-03.2004.
- Altar CA, Cai N, Bliven T, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature.* 1997 Oct 23;389(6653):856-60. doi: 10.1038/39885.
- Baquet ZC, Bickford PC, Jones KR. Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. *J Neurosci.* 2005 Jun 29;25(26):6251-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4601-04.2005.
- Feng L, Wang CY, Jiang H, et al. Differential effects of GDNF and BDNF on cultured ventral mesencephalic neurons. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999 Mar 20;66(1-2):62-70. doi: 10.1016/s0169-328x(99)00015-7.
- Hyman C, Juhasz M, Jackson C, et al. Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT-3, and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci.* 1994 Jan;14(1):335-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-01-00335.1994.
- Holtzman DM, Kilbridge J, Li Y, et al. TrkA expression in the CNS: evidence for the existence of several novel NGF-responsive CNS neurons. *J Neurosci.* 1995 Feb;15(2):1567-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-02-01567.1995.
- Hatanaka H. Nerve growth factor-mediated stimulation of tyrosine hydroxylase activity in a clonal rat pheochromocytoma cell line. *Brain Res.* 1981 Oct 19;222(2):225-33. doi: 10.1016/0006-8993(81)91029-5.
- Greene LA, Seeley PJ, Rukenstein A, et al. Rapid activation of tyrosine hydroxylase in response to nerve growth factor. *J Neurochem.* 1984 Jun;42(6):1728-34. doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb12764.x.
- Su Z, Jiang X, Wang C, et al. Differential effects of nerve growth factor on expression of dopamine 2 receptor subtypes in GH3 rat pituitary tumor cells. *Endocrine.* 2012 Dec;42(3):670-5. doi: 10.1007/s12020-012-9715-y.
- Blöchl A, Sirrenberg C. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75Lntnr receptors. *J Biol Chem.* 1996 Aug 30;271(35):21100-7. doi: 10.1074/jbc.271.35.21100.
- Tirassa P. The nerve growth factor administered as eye drops activates mature and precursor cells in subventricular zone of adult rats. *Arch Ital Biol.* 2011 Jun;149(2):205-13. doi: 10.4449/aib.v149i1.1359.
- Geng X, Zou Y, Li J, et al. BDNF alleviates Parkinson's disease by promoting STAT3 phosphorylation and regulating neuronal autophagy. *Cell Tissue Res.* 2023 Sep;393(3):455-470. doi: 10.1007/s00441-023-03806-1.
- Chang E, Wang J. Brain-derived neurotrophic factor attenuates cognitive impairment and motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2021 Aug;11(8):e2251. doi: 10.1002/brb3.2251.
- Somoza R, Juri C, Baes M, et al. Intranigral transplantation of epigenetically induced BDNF-secreting human mesenchymal stem cells: implications for cell-based therapies in Parkinson's disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Nov;16(11):1530-40. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.06.006.
- Levivier M, Przedborski S, Bencsics C, Kang UJ. Intrastratial implantation of fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevents degeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 1995 Dec;15(12):7810-20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-12-07810.1995.
- Chaturvedi RK, Shukla S, Seth K, Agrawal AK. Nerve growth factor increases survival of dopaminergic graft, rescue nigral dopaminergic neurons and restores functional deficits in rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2006 May 1;398(1-2):44-9. doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.042.
- Курахмаева К.Б., Воронина Т.А., Капица И.Г., и др. Антипаркинсоническое действие фактора роста нервов, сорбированного на полибутилкакрилатных наночастицах, покрыты полисорбатом-80. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;145(2):221-4. [Kurakhmaeva KB, Voronina TA, Kapitsa IG, et al. Antiparkinsonian effect of nerve growth factor adsorbed on polybutylcyanoacrylate nanoparticles coated with polysorbate-80. *Bull Exp Biol Med.* 2008;145(2):259-62. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-008-0065-y.
- Gu S, Huang H, Bi J, Yao Y, Wen T. Combined treatment of neurotrophin-3 gene and neural stem cells is ameliorative to behavior recovery of Parkinson's disease rat model. *Brain Res.* 2009 Feb 27;1257:1-9. doi: 10.1016/j.brainres.2008.12.016.
- Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, et al. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J Neurochem.* 1994 Sep;63(3):1021-32. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63031021.x.

34. Omar NA, Kumar J, Teoh SL. Neuroprotective effects of Neurotrophin-3 in MPTP-induced zebrafish Parkinson's disease model. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 28;14:1307447. doi: 10.3389/fphar.2023.1307447.
35. Haque NS, Hlavin ML, Fawcett JW, Dunnett SB. The neurotrophin NT4/5, but not NT3, enhances the efficacy of nigral grafts in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 1996 Mar 11;712(1):45-52. doi: 10.1016/0006-8993(95)01427-6.
36. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol*. 2000 Nov;166(1):127-35. doi: 10.1006/exnr.2000.7483.
37. Hernández-Vara J, Sáez-Francàs N, Lorenzo-Bosquet C, et al. BDNF levels and nigrostriatal degeneration in "drug naïve" Parkinson's disease patients. An "in vivo" study using I-123-FP-CIT SPECT. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Sep;78:31-35. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.037.
38. Wang Y, Liu H, Zhang BS, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:66-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.023.
39. Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010 Apr;257(4):540-5. doi: 10.1007/s00415-009-5357-2.
40. Huang Y, Yun W, Zhang M, et al. Serum concentration and clinical significance of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease or essential tremor. *J Int Med Res*. 2018 Apr;46(4):1477-1485. doi: 10.1177/0300060517748843.
41. Kaagman DGM, van Wegen EEH, Cignetti N, et al. Effects and Mechanisms of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Clinical Outcomes in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2024 Feb 21;14(3):194. doi: 10.3390/brainsci14030194.
42. Cholewa J, Nowacka-Chmielewska M, Gorzkowska A, et al. Changes in proBDNF and Mature BDNF Levels After Medium-Intensity Functional Motor Rehabilitation Program in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 11;26(8):3616. doi: 10.3390/ijms26083616.
43. Lorigados Pedre L, Pavón Fuentes N, Alvarez González L, et al. Nerve growth factor levels in Parkinson disease and experimental parkinsonian rats. *Brain Res*. 2002 Oct 11;952(1):122-7. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03222-5.
44. Mufson EJ, Presley LN, Higgins GA, Kordower JH. Alterations in Nerve Growth Factor Receptor Containing Neurons in Parkinson's Disease. In: Nagatsu T, Fisher A, Yoshida M, (eds). *Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases*. Advances in Behavioral Biology. Vol 38A. Springer, Boston, MA. 1990. p.619-20. doi: 10.1007/978-1-4684-5844-2_125.
45. Weissmiller AM, Wu C. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener*. 2012 Jul 26;1(1):14. doi: 10.1186/2047-9158-1-14.
46. Luo D, Shi Y, Wang J, et al. 7,8-dihydroxyflavone protects 6-OHDA and MPTP induced dopaminergic neurons degeneration through activation of TrkB in rodents. *Neurosci Lett*. 2016 May 4;620:43-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.042.
47. Massaquoi MS, Liguore WA, Churchill MJ, et al. Gait Deficits and Loss of Striatal Tyrosine Hydroxylase/Trk-B are Restored Following 7,8-Dihydroxyflavone Treatment in a Progressive MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience*. 2020 May 1;433:53-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.046.
48. Kang SS, Wu Z, Liu X, et al. Treating Parkinson's Disease via Activation of BDNF/TrkB Signaling Pathways and Inhibition of Delta-Secretase. *Neurotherapeutics*. 2022 Jul;19(4):1283-1297. doi: 10.1007/s13311-022-01248-1.
49. Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов. *Доклады Академии Наук*. 2010;434(4):549-552. [Antipova TA, Gudasheva TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2010;434(4):549-552. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S160767291005011X. EDN: NBSZVL
50. Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Исследование *in vitro* нейропротективных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов ГК-2. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;150(11):537-540. [Antipova TA, Gudasheva TA, Seredenin SB. *In vitro* study of neuroprotective properties of GK-2, a new original nerve growth factor mimetic. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Mar;150(5):607-9. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-011-1202-6.
51. Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Воронцова О.Н., и др. Антипаркинсонические свойства дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 в экспериментах *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;151(6):634-37. [Povarnina PY, Gudasheva TA, Vorontsova ON, et al. Antiparkinsonian properties of a nerve growth factor dipeptide mimetic GK-2 in *in vivo* experiments. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Oct;151(6):690-3. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-011-1417-6.
52. von Bohlen Und Halbach O, Klausch M. The Neurotrophin System in the Postnatal Brain—An Introduction. *Biology (Basel)*. 2024 Jul 24;13(8):558. doi: 10.3390/biology13080558.



Влияние дипептидного миметика BDNF (соединение ГСБ-106) на формирование рефлексов и уровни моноаминов у крыс Вистар с экспериментальным расстройством аутистического спектра

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Воронина Т. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой нарушение нейроразвития, сопровождающееся изменениями в серотонинергической, дофаминергической и норадренергической системах, а также задержкой раннего психомоторного и сенсомоторного развития. Одним из подходов к коррекции данных нарушений может быть использование миметиков BDNF, регулирующих синаптическую пластичность и нейрогенез. Целью исследования было изучение влияния низкомолекулярного дипептидного миметика BDNF гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина (ГСБ-106) на рефлекторное развитие и содержание моноаминов в структурах мозга крыс линии Вистар с экспериментальным РАС. Моделирование РАС проводили посредством введения вальпроата натрия (600 мг/кг) на 12,5 день гестации крыс. Полученному потомству вводили ГСБ-106 перорально в дозе 0,1 мг/кг с 7-го по 21-й день постнатального развития. Скорость формирования сенсомоторных рефлексов оценивали в тестах «Перевоорачивание на плоскости» и «Отрицательный геотаксис», уровни моноаминов и их метаболитов определяли методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Соединение ГСБ-106 улучшало показатели отрицательного геотаксиса у самцов и самок крыс с РАС (в 1,8–2,3 раза), нормализовало содержание NA и DOPAC во фронтальной коре у самок, а также снижало уровни DA и 5-HT в структурах мозга у самцов. Таким образом, ГСБ-106 оказывает нормализующее действие на нарушенное раннее поведенческое развитие и моноаминергические системы у крыс с моделью РАС, что позволяет рассматривать его как перспективное средство для дальнейших исследований.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; РАС; ГСБ-106; вальпроат натрия; крысы линии Вистар; моноамины; BDNF

Для цитирования:

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Воронина Т. А. Влияние дипептидного миметика BDNF (соединение ГСБ-106) на формирование рефлексов и уровни моноаминов у крыс Вистар с экспериментальным расстройством аутистического спектра. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4): 17–25. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-17-25>. EDN: UMBJNL

Поступила: 03.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 20.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Effect of the dipeptide BDNF mimetic (compound GSB-106) on reflex development and monoamine levels in Wistar rats with an experimental autism spectrum disorder

Elena V. Savinkova, Inga G. Kapitsa, Vladimir S. Kudrin, Viktor B. Narkevich, Tatiana A. Voronina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition accompanied by alterations in serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic systems, as well as delays in early psychomotor and sensorimotor development. One possible approach to correcting these disturbances is the use of BDNF mimetics that regulate synaptic plasticity and neurogenesis. The aim of this study was to investigate the effect of the low-molecular-weight dipeptide BDNF mimetic hexamethylenediamide bis(N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) (GSB-106) on reflex development and monoamine content in the brain structures of Wistar rats with experimental ASD. The ASD model was induced by administration of sodium valproate (600 mg/kg) on gestation day 12.5. Offspring received GSB-106 orally at a dose of 0.1 mg/kg from postnatal day 7 to 21. The rate of sensorimotor reflex development was evaluated using the “Surface righting” and “Negative geotaxis” tests. Monoamines and their metabolites were quantified by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. GSB-106 improved negative geotaxis performance in both male and female rats with ASD (by 1.8–2.3 times), normalized NA and DOPAC levels in the frontal cortex of females, and reduced DA and 5-HT levels in male brain structures. Thus, GSB-106 exerts a normalizing effect on impaired early behavioral development and monoaminergic systems in rats with an ASD model, suggesting its potential as a promising compound for further investigation.

Keywords: autism spectrum disorder; ASD; GSB-106; sodium valproate; Wistar rats; monoamines; BDNF

For citations:

Savinkova EV, Kapitsa IG, Kudrin VS, Narkevich VB, Voronina TA. Effect of the dipeptide BDNF mimetic (compound GSB-106) on reflex development and monoamine levels in Wistar rats with an experimental autism spectrum disorder. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):17–25. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-17-25>. EDN: UMBJNL

Received: 03.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 20.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это нарушение нейроразвития, характеризующееся дефицитом социальной коммуникации и взаимодействия, а также склонностью к повторяющемуся, стереотипному поведению. Первые признаки РАС, такие как атипичное развитие речи, моторики и социальных навыков, обычно проявляются уже в возрасте 16–18 месяцев, однако предпосылки к заболеванию могут формироваться ещё на пренатальной стадии и включают аномалии развития мозга, нарушения синаптической передачи и гиперактивность нейронных связей [1].

Существенную роль в патогенезе РАС играют нарушения в моноаминергических нейромедиаторных системах. Поскольку развитие моноаминергических систем начинается на эмбриональной стадии и продолжается после рождения, они особенно уязвимы к патогенным воздействиям [2]. Так, пренатальное введение вальпроата натрия (ВН), противоэпилептического препарата, применение которого во время беременности повышает риск развития у потомства фетального вальпроатного синдрома, включающего аутистические черты, когнитивные нарушения и пороки развития, приводит к стойким нарушениям в серотонинергической, дофаминергической и норадренергической системах, что может объяснять некоторые нейробиологические и поведенческие особенности, характерные для РАС [2, 3]. Кроме того, ВН снижает экспрессию мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), важного регулятора синаптической пластичности и нейрогенеза [3]. BDNF и его тропомиозинтирозинкиназный рецептор (TrkB) активируют сигнальные каскады фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В (PI3K/AKT) и митоген-активируемой протеинкиназы/киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (MAPK/ERK), обеспечивающие формирование и регуляцию синаптических связей. При РАС зафиксировано снижение уровня TrkB и его нижестоящих эффекторных молекул, что сопровождается аутичноподобным поведением [3].

Гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизин) (соединение ГСБ-106) синтезирован в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» и представляет собой низкомолекулярный дипептидный миметик 4-й петли BDNF. ГСБ-106 активирует специфические для BDNF TrkB-рецепторы и их основные пострецепторные сигнальные пути — PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC- γ 1 [4].

Цель исследования — изучить влияние ГСБ-106 на скорость формирования сенсомоторных рефлексов и изменения уровней моноаминов у крыс с экспериментальным РАС, вызванным пренатальным введением ВН.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты выполнены на самцах и самках крыс линии Вистар, родительское поколение которых было получено из питомника «Столбовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме в соответствии с ГОСТ 33215 и ГОСТ 33216. Эксперименты проводились согласно положениям, представленным в «Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года №33), и были одобрены этической комиссией (протокол №5 от 05.03.2024).

РАС моделировали введением ВН (Sigma-Aldrich, США) в дозе 600 мг/кг однократно внутривентрикулярно (в/б) самкам крыс Вистар на 12,5 день гестации (E12,5) [5]. Самкам крыс, потомство которых впоследствии составило группы «Контроль» и «ГСБ-106»; в эти же сроки вводили физиологический раствор (натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9 %). Полученное потомство (самцы и самки крыс) рандомизировали на группы: «Контроль» и «ВН» — животным вводили дистиллированную воду, «ГСБ-106» и «ВН+ГСБ-106»; ГСБ-106 животным вводили в дозе 0,1 мг/кг. Вещества вводили перорально (п/о) с 7-го дня постнатального развития (P7) по P21. Число животных в группах указано в таблицах.

Взвешивание крысят проводили ежедневно с P7 по P19.

Оценку развития нервной системы у крысят проводили по скорости формирования сенсомоторных рефлексов в тестах «Переворачивание на плоскости» и «Отрицательный геотаксис». Для оценки формирования позно-тонического рефлекса, направленного на способность поддерживать позу при повороте на плоскости, в котором задействованы структуры вестибулярного аппарата, проприорецепторы мышц и сухожилий, а также кожные рецепторы шеи, использовали тест «Переворачивание на плоскости» [6], который проводили на P9. Крысёнка клали на спину и отмечали время переворота на все четыре лапы. Максимальное время наблюдения составляло 30 с.

Для оценки вестибулярной функции, двигательного развития, активности и целостности мозжечка использовали тест «Отрицательный геотаксис», основанный на врождённой постуральной реакции здоровых грызунов, которая появляется уже на второй неделе жизни. Крысёнка на P14 помещали на наклонённую под 45° мелкочаеистую сетку длиной 30 см в положении «головой вниз» и в течение 30 с фиксировали время поворота животного на 180° в положение «головой вверх» [6].

На P21 проводили декапитацию крыс с последующим извлечением на льду структур мозга: фронтальной коры, прилежащего ядра, гиппокампа и гипоталамуса. Пробы замораживали и хранили в жидком азоте. Для определения содержания моноаминов пробы размельчали в гомогенизаторе Поттера в 1 мл 0,1 N HClO₄ с добавлением 3,4-диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл, внутренний стандарт) и центрифугировали (10000 g, 10 мин). Содержание норадреналина (NA), дофамина (DA), серотонина (5-НТ) и их метаболитов 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНПГ), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), 5-оксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе LC-304Т (BAS, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3 мкм) (Dr. Maisch, Германия) в изократическом режиме (1,0 мл/мин, 200 атм.) с использованием мобильной фазы (0,1 M цитратно-фосфатный буфер, содержащий 1,1 m октансульфоновой кислоты, 0,1 mM ЭДТА и 9 % ацетонитрила (pH 3,0)). Электрохимическую детекцию выполняли на системе LC-4В (BAS, США) на двойном стеклоугольном электроде (+0,85 V) против электрода сравнения Ag/AgCl. Данные регистрировали с помощью комплекса «Мультихром» 1.5 («Амперсенд»). Все реактивы использовались аналитической чистоты. Дополнительно рассчитывали соотношения метаболит/моноамин (МНПГ/NA, DOPAC/DA, 5-НИАА/5-НТ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism, версия

10.0.0 (GraphPad Software, Boston, MA, USA). Результаты представляли в виде абсолютных значений или в процентах, выраженных как среднее (Mean) ± стандартная ошибка среднего (SEM), либо медиана (Me) [Q1; Q3]. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для межгруппового сравнения применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с *post-hoc* коррекцией по Тьюки либо в случае ненормального распределения — непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующей коррекцией по Данну. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Пренатальное введение ВН вызывало прирост массы тела на 34–45 % у самцов начиная с P15 и на 27 % у самок крыс на P17 относительно показателя группы «Контроль».

У самцов крыс с моделью PAC, получавших ГСБ-106, отличий по приросту массы тела в сравнении с группой «ВН» не наблюдали, при этом отмечалось превышение данного показателя на 21–27 % по сравнению с контрольными значениями на P16, P17 и P19 (рис. 1А). ГСБ-106 способствовал снижению прироста массы тела у самок крыс с моделью PAC на 19,5 и 13,3 % на P13 и P15 соответственно по сравнению с группой «ВН» (рис. 1Б). ГСБ-106 *per se* повышал прирост массы тела как у самцов (на 19–30 % на P15–P19), так и у самок крыс (на 20–25 % на P14–P17) относительно показателей соответствующей контрольной группы (рис. 1А, 1Б).

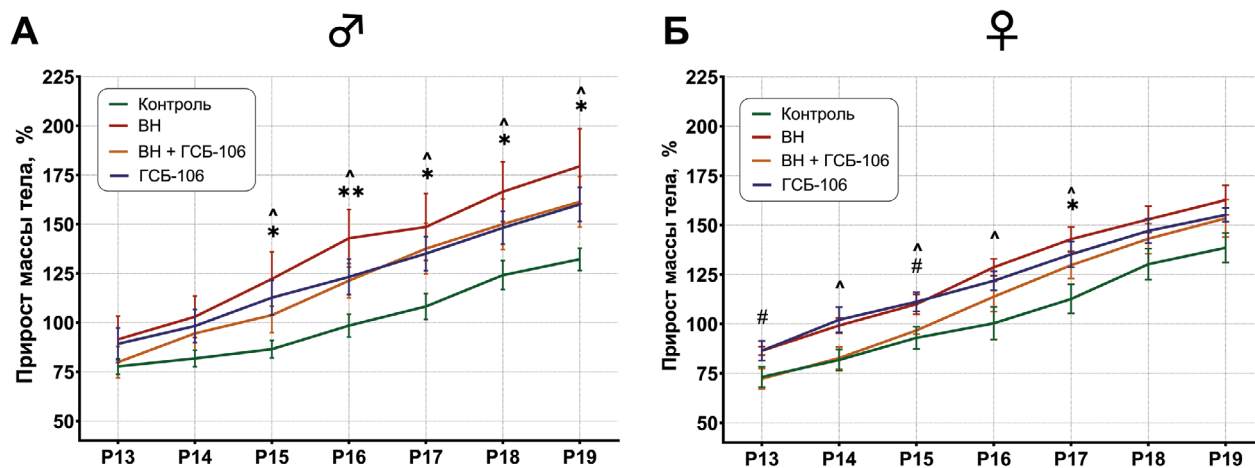


Рис 1. Влияние ГСБ-106 на прирост массы тела самцов (А) и самок (Б) крыс Вистар с экспериментальным PAC (Mean ± SEM)

Fig. 1. Effect of GSB-106 on body weight gain in male (A) and female (B) Wistar rats with experimental ASD (Mean ± SEM)
Примечания: * ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ВН»; # — $p < 0,05$, достоверность различий между группами «ВН» и «ВН+ГСБ-106»; ^ — $p < 0,05$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ГСБ-106».

Notes: * ** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, significant differences between the “Control” and “VPA” groups; # — $p < 0.05$, significant differences between the “VPA” and “VPA + GSB-106” groups; ^ — $p < 0.05$, significant differences between the “Control” and “GSB-106” groups.

Пренатальное введение ВН крысам приводило к замедлению формирования сенсомоторных рефлексов. Так, длительность переворота на плоскости со спины на лапы увеличивалось в 1,3 раза у самцов (рис. 2А) и в 2,0 раза — у самок крыс с моделью РАС (рис. 2Б), по сравнению с показателями крыс контрольных групп. ГСБ-106 статистически незначимо уменьшал длительность переворота на плоскости у крыс с моделью РАС, по сравнению с показателями соответствующих групп «ВН», что возможно связано

с небольшим сроком введения соединения (P7–P9). При этом регистрируемые в данном тесте показатели крыс, получавших ГСБ-106 *per se*, не отличались от контрольных значений (рис. 2).

В тесте «Отрицательный геотаксис» время, затрачиваемое на разворот в направлении вверх по наклонённой сетке, было в 2,3 раза больше у самцов (рис. 3А) и в 1,8 раза — у самок крыс с моделью РАС (рис. 3Б) по сравнению с группой соответствующего контроля.

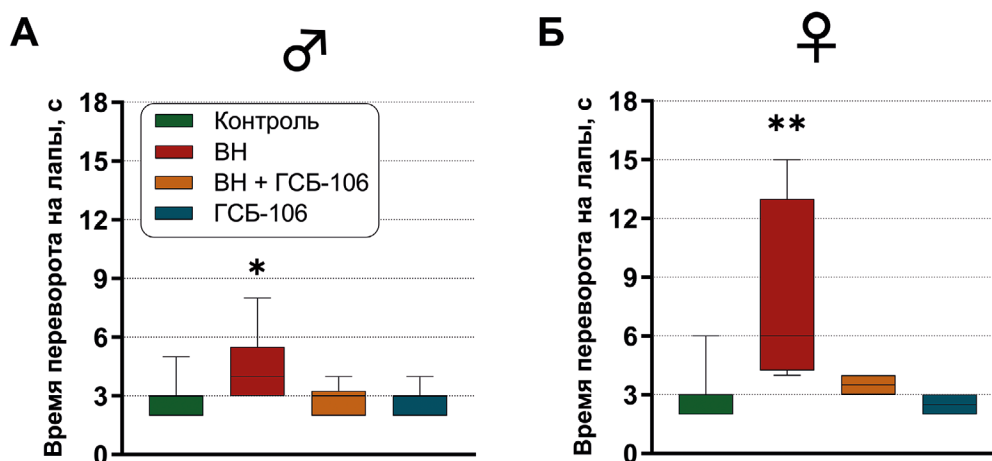


Рис. 2. Влияние ГСБ-106 на показатели рефлекторного развития крыс Вистар с экспериментальным РАС в тесте «Переворачивание на плоскости» (А — самцы, Б — самки; Me [Q1; Q3])

Fig. 2. Effect of GSB-106 on reflex development in Wistar rats with experimental ASD in the “Surface righting” test (A — males, B — females; Me [Q1; Q3])

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ВН».

Note: * — $p < 0.05$ — significant differences between the “Control” and “VPA” groups.

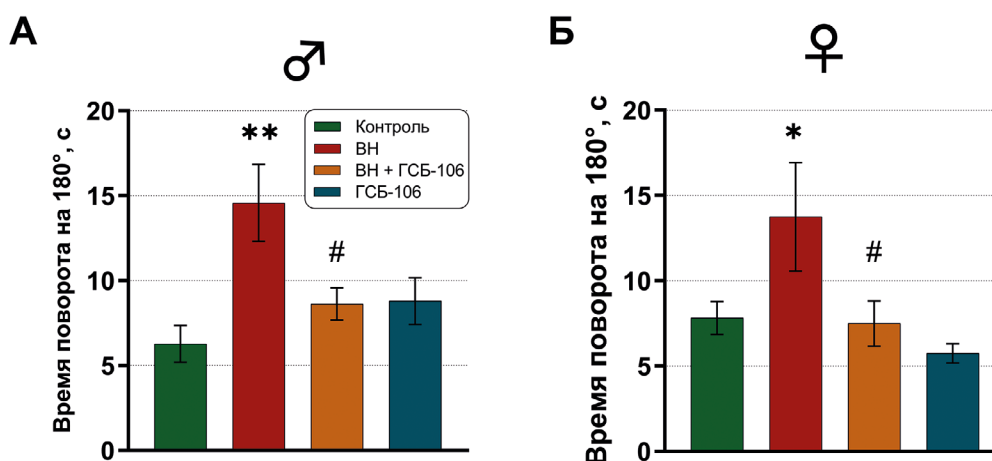


Рис. 3. Влияние ГСБ-106 на показатели рефлекторного развития в тесте «Отрицательный геотаксис» (А — самцы, Б — самки; Mean ± SEM) у крыс Вистар с экспериментальным РАС

Fig. 3. Effect of GSB-106 on reflex development in the “Negative geotaxis” test (A — males, B — females; Mean ± SEM) in Wistar rats with experimental ASD

Примечания: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ВН»; # — $p < 0,05$ достоверность различий между группами «ВН» и «ВН+ГСБ-106».

Notes: *, ** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, significant differences between the “Control” and “VPA” groups; # — $p < 0.05$, significant differences between the “VPA” and “VPA + GSB-106” groups.

При введении ГСБ-106 самцы и самки крыс с моделью РАС в 2,3 и 1,8 раз быстрее осуществляли поворот тела головой вверх по сравнению с соответствующими группами крыс, получавших только ВН (см. рис. 3). ГСБ-106 *per se* не оказал влияния на скорость разворота крыс в тесте «Отрицательный геотаксис».

Оценка нейрохимических изменений у самцов крыс, пренатально получавших ВН, выявила снижение в 2,7 раза уровня МНPG и повышение в 1,4 раза 5-НТ в прилежащем ядре, снижение в 1,3 раза концентрации DA и повышение в 1,3 раза уровня NA в гипоталамусе (табл. 1), а также увеличение во фронтальной коре в 1,2 раза оборота серотонина — 5-Н1АА/5-НТ (1,36±0,06 vs. 1,17±0,05; $p < 0,05$), по сравнению с группой «Контроль» (табл. 1).

Двухнедельное введение ГСБ-106 самцам крыс с моделью РАС корректировало нарушения, вызванные ВН, что выразилось в повышении в 2,2 раза уровня МНPG, снижении в 1,4 и в 2,1 раз концентрации 5-НТ и 5-Н1АА соответственно в прилежащем ядре, и уменьшении оборота 5-Н1АА/5-НТ во фронтальной коре (1,09±0,05 vs. 1,36±0,06; $p < 0,05$). При этом ГСБ-106 вызывал снижение в 1,4 раза уровня DA во фронтальной коре и в 1,5 раза уровня DOPAC в гипоталамусе крыс с моделью РАС, по сравнению с группой «ВН» (см. табл. 1).

ГСБ-106 *per se* повышал в 1,4 раза содержание DOPAC и оборот DOPAC/DA (0,18±0,01 vs. 0,16±0,01; $p < 0,05$) в прилежащем ядре, и снижал в 1,3 раза DA и DOPAC в гипоталамусе самцов крыс относительно контрольной группы (см. табл. 1). Кроме того,

Таблица 1

Влияние ГСБ-106 на содержание моноаминов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в структурах мозга самцов крыс Вистар с моделью РАС (Mean±SEM)

Table 1

Effect of GSB-106 on the content of monoamines and their metabolites (nmol/g tissue) in brain structures of male Wistar rats with an ASD model (Mean±SEM)

Моноамины	Контроль (n = 11)	ВН (n = 8)	ВН+ГСБ-106 (n = 6)	ГСБ-106 (n = 9)
Фронтальная кора				
NA	0,65±0,04	0,67±0,06	0,65±0,08	0,52±0,05
МНPG	0,32±0,09	0,22±0,07	0,24±0,08	0,19±0,05
DA	1,67±0,11	1,74±0,15	1,29±0,06**	1,55±0,09
DOPAC	0,09±0,02	0,09±0,01	0,08±0,02	0,09±0,02
5-НТ	2,03±0,11	1,84±0,14	2,08±0,17	2,00±0,14
5-Н1АА	2,38±0,15	2,50±0,21	2,25±0,18	2,60±0,20
Прилежащее ядро				
NA	0,87±0,16	1,01±0,15	0,91±0,19	0,61±0,07
МНPG	0,49±0,08	0,18±0,06*	0,40±0,08#	0,37±0,08
DA	11,64±1,59	13,65±1,33	11,33±1,35	13,92±0,66
DOPAC	1,76±0,23	2,17±0,26	1,69±0,17	2,44±0,11*
5-НТ	0,98±0,11	1,37±0,14*	0,98±0,19#	1,07±0,13
5-Н1АА	1,09±0,14	1,28±0,11	0,86±0,06#	1,24±0,17
Гиппокамп				
NA	1,46±0,21	1,47±0,21	1,17±0,19	1,79±0,17
МНPG	0,24±0,12	0,46±0,23	0,89±0,33*	0,85±0,17*
DA	0,63±0,10	0,77±0,12	0,43±0,06	0,64±0,18
DOPAC	0,18±0,05	0,22±0,09	0,11±0,05	0,20±0,05
5-НТ	4,35±0,35	4,62±0,53	4,89±0,90	5,07±0,79
5-Н1АА	22,81±2,02	22,59±2,44	19,30±3,74	25,39±5,56
Гипоталамус				
NA	4,96±0,41	6,30±0,39*	6,42±0,48*	4,21±0,29
МНPG	0,28±0,06	0,22±0,08	0,13±0,02*	0,34±0,05
DA	2,86±0,16	2,18±0,11**	2,01±0,13**	2,15±0,13**
DOPAC	0,63±0,04	0,54±0,05	0,35±0,02*** #	0,47±0,03**
5-НТ	4,86±0,37	5,14±0,55	5,30±0,19	4,26±0,26
5-Н1АА	4,86±0,38	4,53±0,32	4,30±0,23	4,70±0,25

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, достоверность различий относительно группы «Контроль»; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий относительно группы «ВН».

Notes: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, significant differences relative to the "Control" group; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, significant differences relative to the "VPA" group.

на фоне введения ГСБ-106 отмечено повышение в 3,5 раза содержания МНРГ в гиппокампе самцов крыс относительно группы «Контроль» (см. табл. 1).

Введение ВН самкам крыс вызывало повышение в 1,5 раза содержания NA и DOPAC, в 1,4 раза 5-НТ и 5-Н1АА, а также оборота DOPAC/DA ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,08 \pm 0,01$; $p < 0,05$) во фронтальной коре, увеличение в 2,0 раза уровня NA в прилежащем ядре и в 1,3 раза 5-НТ в гиппокампе, и снижение в 1,5 раза DOPAC в гипоталамусе, по сравнению с группой «Контроль» (табл. 2).

На фоне двухнедельного введения ГСБ-106 у самок крыс с экспериментальным РАС значимые изменения по сравнению с группой «ВН» были показаны только во фронтальной коре, что выразилось в уменьшении в 1,5 раза содержания NA и DOPAC, в 1,2 раза 5-НТ и в 2,0 раза МНРГ, при этом уровень DOPAC/DA был сравним с контрольным (табл. 2).

ГСБ-106 *per se* повышал в 1,6 раза содержание NA в прилежащем ядре у самок крыс по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Обсуждение / Discussion

Пренатальное введение ВН приводило к повышению прироста массы тела у самцов крыс на P15–P19 и у самок на P17, что может отражать нарушения метаболической регуляции в раннем постнатальном периоде. ГСБ-106 не оказывал влияния на прирост массы тела у самцов крыс с моделью РАС, тогда как у самок значимо снижал его на P13 и P15. При введении ГСБ-106 *per se* как у самцов, так и у самок крыс отмечалось увеличение прироста массы тела относительно контрольных значений.

Известно, что снижение экспрессии BDNF ведёт к выраженному набору массы тела и нарушению по-

Таблица 2

Влияние ГСБ-106 на содержание моноаминов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в структурах мозга самок крыс Вистар с моделью РАС (Mean±SEM)

Table 2

Effect of GSB-106 on the content of monoamines and their metabolites (nmol/g tissue) in brain structures of female Wistar rats with an ASD model (Mean ± SEM)

Моноамины	Контроль (n = 10)	ВН (n = 4)	ВН+ГСБ-106 (n = 4)	ГСБ-106 (n = 10)
Фронтальная кора				
NA	0,61±0,05	0,94±0,02**	0,61±0,08##	0,72±0,06
МНРГ	0,32±0,06	0,28±0,03	0,14±0,03*	0,23±0,02
DA	1,33±0,07	1,35±0,03	1,21±0,10	1,44±0,08
DOPAC	0,10±0,01	0,15±0,02*	0,09±0,01*	0,10±0,02
5-НТ	1,82±0,10	2,50±0,16**	2,05±0,11*	2,04±0,11
5-Н1АА	2,33±0,09	3,23±0,18***	2,81±0,25	2,39±0,10
Прилежащее ядро				
NA	0,64±0,13	1,32±0,12**	0,83±0,19	1,04±0,11*
МНРГ	0,41±0,06	0,53±0,15	0,33±0,08	0,47±0,08
DA	11,21±1,01	11,99±1,51	10,67±1,07	10,10±0,70
DOPAC	1,83±0,17	2,06±0,32	1,81±0,30	1,67±0,13
5-НТ	0,83±0,10	1,18±0,22	0,85±0,20	1,00±0,12
5-Н1АА	1,00±0,15	1,30±0,16	0,98±0,20	1,09±0,12
Гиппокамп				
NA	1,65±0,27	1,68±0,03	2,26±0,38	1,50±0,20
МНРГ	0,42±0,09	0,09±0,05	0,20±0,12	0,39±0,15
DA	0,62±0,08	0,73±0,09	0,75±0,08	0,62±0,05
DOPAC	0,12±0,02	0,12±0,03	0,12±0,02	0,12±0,03
5-НТ	3,71±0,33	4,94±0,21*	5,54±0,77*	3,83±0,43
5-Н1АА	20,49±2,10	23,20±1,59	23,90±3,28	20,79±2,35
Гипоталамус				
NA	4,78±0,25	6,03±1,54	6,32±0,15**	4,67±0,38
МНРГ	0,23±0,08	0,43±0,25	0,23±0,02	0,27±0,08
DA	2,68±0,15	2,12±0,28	1,84±0,11**	2,64±0,21
DOPAC	0,58±0,04	0,40±0,06*	0,34±0,02**	0,54±0,05
5-НТ	5,38±0,22	4,72±0,44	5,06±0,37	5,23±0,44
5-Н1АА	5,82±0,34	4,48±0,60	4,47±0,33*	5,58±0,47

Примечания: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий относительно группы «Контроль»; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий относительно группы «ВН».

Notes: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, significant differences relative to the "Control" group; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, significant differences relative to the "VPA" group.

веденческих показателей [7], тогда как терапия BDNF способствует нормализации метаболических процессов: усиливает расход энергии, нормализует уровень глюкозы, снижает жировую инфильтрацию печени и подавляет воспалительные процессы в гипоталамусе и жировой ткани [8]. BDNF действует на нейроны гипоталамуса, модулируя активность нейропептида Y и проопиомеланокортина, а также нейротрансмиттеров 5-НТ и DA, которые участвуют в контроле аппетита и мотивации к пище [9]. Показано, что миметик BDNF 7,8-дигидроксифлавонон активирует митохондриальное дыхание в мышцах и повышает общий расход энергии, тем самым сдерживая набор массы тела и частично устраняя метаболические нарушения при ожирении [10]. Выявленный эффект ГСБ-106 *per se* на прирост массы тела может быть связан со снижением уровня стресса: повышением уровня лептина [11] или снижением уровня кортизола [12].

Пренатальное введение ВН приводило к замедлению формирования позно-тонического и вестибулярного рефлексов у самцов и самок крыс, что согласуется с литературными данными [13, 14]. ГСБ-106 корректировал нарушения, вызванные ВН, в тесте «Отрицательный геотаксис», но был недостаточно эффективен в тесте «Переворот на плоскости». Возможно, наблюдаемый эффект связан с тем, что вестибулярные реакции опираются на сравнительно пластичные мозжечковые и стволовые системы, где активация BDNF/TrkB-сигналинга способствует быстрой компенсации — восстановлению астроцитов и баланса ГАМК-эргических популяций [15], в то время как двигательные рефлексы могут зависеть от правильного морфологического развития нейронов, которое нарушается при пренатальном введении ВН, и труднее поддаются быстрой коррекции [13].

У самцов крыс введение ВН сопровождалось повышением NA и снижением DA в гипоталамусе и уменьшением концентрации МНРГ в прилежащем ядре, а у самок — повышением NA и DOPAC во фронтальной коре, увеличением содержания NA в прилежащем ядре и снижением DOPAC в гипоталамусе. ГСБ-106 повышал содержание МНРГ в прилежащем ядре, уменьшал уровень DOPAC в гипоталамусе и DA во фронтальной коре у самцов крыс с моделью PAC. На фоне ГСБ-106 у самок крыс с экспериментальным PAC отмечалось снижение NA, DOPAC и DOPAC/DA во фронтальной коре и DOPAC и DA в гипоталамусе. ГСБ-106 *per se* повышал уровень МНРГ в гиппокампе, DOPAC в прилежащем ядре и снижал DOPAC в гипоталамусе у самцов крыс, а у самок крыс вызывал повышение NA в прилежащем ядре, что согласуется с ранее проведённым исследованием [16].

У пациентов с PAC наблюдаются изменения в системе катехоламинов, включая как повышение, так и снижение уровней NA и DA в зависимости от подтипа расстройства и индивидуальных особенностей пациентов [17, 18]. Подобная дисрегуляция наблюдается и на животной модели PAC, вызванной введением ВН [2]. ГСБ-106 скорректировал содержание катехоламинов в отдельных структурах мозга. Наибольшее влияние ВН и ГСБ-106 наблюдалось в норадренергической системе у самок крыс, что может объясняться тем, что норадренергическая система самок более «чувствительна» к входящим воздействиям, и внешнее вмешательство может вызывать более яркое стимулирующее воздействие, чем у самцов. Так, нейроны голубого пятна у самок демонстрируют большую дендритную сложность, повышенный объём дендритов и более высокую возбудимость, хотя общее число NA-клеток может быть меньше, чем у самцов [19].

Пренатальное введение ВН повышало уровень 5-НТ и снижало содержание 5-Н1АА в прилежащем ядре и увеличивало оборот 5-Н1АА/5-НТ во фронтальной коре у самцов крыс, а у самок повышало содержание 5-НТ и 5-Н1АА во фронтальной коре и 5-НТ в гиппокампе, что корректировалось введением ГСБ-106. У пациентов с PAC отмечается гиперсеротонемия и дисрегуляция серотонинергической передачи в ЦНС, что связывают с изменением активности транспортера серотонина — SERT и нарушением баланса между 5-НТ и его метаболитом 5-Н1АА [2]. В экспериментальной модели PAC, индуцированной ВН, подобные нарушения воспроизводятся как на уровне поведения, так и нейробиологии [2]. Снижение 5-НТ и его метаболита 5-Н1АА под действием ГСБ-106 у крыс с моделью PAC может быть обусловлено активацией TrkB, регулирующей экспрессию и чувствительность серотониновых рецепторов [20] или SERT и усилением его обратного захвата [21]. Похожий эффект наблюдался при применении агониста рецептора TrkB 7,8-дигидроксифлавонона, который при хроническом введении в течение 14 дней приводил к снижению 5-НТ и 5-Н1АА в мозге мышей [22].

Заключение / Conclusion

Согласно полученным данным, дипептидный миметик BDNF (соединение ГСБ-106) в дозе 0,1 мг/кг оказывает положительное влияние на формирование сенсомоторных рефлексов у крыс Вистар с экспериментальным PAC, вызванным пренатальным введением ВН. При этом ГСБ-106 снижает уровень серотонина и его метаболита, что указывает на его потенциальную эффективность в коррекции гиперсеротонемии, характерной для PAC.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания по теме FGFG-2025-0009.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out within the state assignment, theme No. FGFG-2025-0009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Савинкова Елена Владимировна — м. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: savinkova_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7876-5977>

РИНЦ SPIN-код: 8206-4308

Elena V. Savinkova — Junior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: savinkova_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7876-5977>

RSCI SPIN code: 8206-4308

Капица Инга Геннадиевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: kapica_ig@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

РИНЦ SPIN-код: 7339-8634

Inga G. Kapitsa — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders, Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: kapica_ig@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

RSCI SPIN code: 7339-8634

Кудрин Владимир Сергеевич — к. м. н., заведующий лабораторией нейрохимической фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0321-5125>

РИНЦ SPIN-код: 3986-3262

Vladimir S. Kudrin — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurochemical Pharmacology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0321-5125>

RSCI SPIN code: 3986-3262

Наркевич Виктор Борисович — к. м. н., с. н. с. группы нейрохимических исследований лаборатории нейрофизиологии и нейрохимии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
РИНЦ SPIN-код: 8025-3548

Victor B. Narkevich — PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist of Neurochemical Research Group, Laboratory of Neurophysiology and Neurochemistry, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
RSCI SPIN code: 8025-3548

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории фармакологии психических заболеваний и отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders and Neuropsychopharmacology Department, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN-code: 5766-3452

Список литературы / References

- Micai M, Fatta LM, Gila L, et al. Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023 Dec;155:105436. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105436.
- Kuo HY, Liu FC. Pathophysiological Studies of Monoaminergic Neurotransmission Systems in Valproic Acid-Induced Model of Autism Spectrum Disorder. *Biomedicines.* 2022 Feb 27;10(3):560. doi: 10.3390/biomedicines10030560.
- Zarate-Lopez D, Torres-Chávez AL, Gálvez-Contreras AY, Gonzalez-Perez O. Three Decades of Valproate: A Current Model for Studying Autism Spectrum Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2024;22(2):260-289. doi: 10.2174/1570159X22666231003121513.
- Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Тарасюк А.В., и др. Димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF, потенциальный антидепрессант с новым механизмом действия. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2024;(4):3-16. [Gudasheva TA, Povarnina PYu, Tarasiuk AV, et al. Dimeric dipeptide mimetics of BDNF loop 4 are potential antidepressants with novel mechanisms of action. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2024;(4):3-16. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-4-3-16. EDN: KGXWCF.
- Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol.* 1996 Jun 24;370(2):247-61. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960624)370:2<247::AID-CNE8>3.0.CO;2-2.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012 (In Russ.)].
- Voigt MW, Schepers J, Haas J, von Bohlen Und Halbach O. Reduced Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Affect Body Weight, Brain Weight and Behavior. *Biology (Basel).* 2024 Feb 29;13(3):159. doi: 10.3390/biology13030159.
- McMurphy T, Huang W, Liu X, et al. Hypothalamic gene transfer of BDNF promotes healthy aging in mice. *Aging Cell.* 2019 Apr;18(2):e12846. doi: 10.1111/ace1.12846.
- Vanevski F, Xu B. Molecular and neural bases underlying roles of BDNF in the control of body weight. *Front Neurosci.* 2013 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fnins.2013.00037.
- Wood J, Tse MCL, Yang X, et al. BDNF mimetic alleviates body weight gain in obese mice by enhancing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Metabolism.* 2018 Oct;87:113-122. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.007.
- Bouillon-Minois JB, Trousselard M, Thivel D, et al. Leptin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Sep 24;13(10):3350. doi: 10.3390/nu13103350.
- Kuti D, Winkler Z, Horváth K, et al. The metabolic stress response: Adaptation to acute-, repeated- and chronic challenges in mice. *iScience.* 2022 Jun 30;25(8):104693. doi: 10.1016/j.isci.2022.104693.
- Mihalj D, Laszlo K, Havranek T, et al. Prenatal Valproate Exposure Affects Cortical Neurite Branching, GABAergic Markers, Motor Reflexes and Ultrasonic Vocalizations in the Male Rat Pups. *J Neurochem.* 2025 Aug;169(8):e70184. doi: 10.1111/jnc.70184.
- Schwinge GB, Fontes-Dutra M, Ramos B, et al. Preventive effects of resveratrol against early-life impairments in the animal model of autism induced by valproic acid. *IBRO Neurosci Rep.* 2023 Sep 23;15:242-251. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.09.008.
- Mao D, He Z, Xuan W, et al. Effect and mechanism of BDNF/TrkB signaling on vestibular compensation. *Bioengineered.* 2021 Dec;12(2):11823-11836. doi: 10.1080/21655979.2021.1997565.
- Кудрин В.С., Клодт П.М., Наркевич В.Б., и др. Поведенческие и нейрохимические аспекты антидепрессивного действия ГСБ-106 — дипептидного фрагмента нейротрофического фактора мозга (BDNF). *Экспериментальная и Клиническая Фармакология.* 2012;75(10):3-7. [Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB, et al. Behavioral and neurochemical aspects of the antidepressive action of GSB-106 dipeptide BDNF fragment. *Experimental and clinical pharmacology.* 2012;75(10):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-10-3-7.
- Blum K, Bowirrat A, Sunder K, et al. Dopamine Dysregulation in Reward and Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci.* 2024 Jul 22;14(7):733. doi: 10.3390/brainsci14070733.
- Beversdorf DQ. The Role of the Noradrenergic System in Autism Spectrum Disorders, Implications for Treatment. *Semin Pediatr Neurol.* 2020 Oct;35:100834. doi: 10.1016/j.spen.2020.100834.
- Mariscal P, Bravo L, Llorca-Torrallba M, et al. Sexual differences in locus coeruleus neurons and related behavior in C57BL/6J mice. *Biol Sex Differ.* 2023;14(1):64. doi:10.1186/s13293-023-00550-7.
- Burke TF, Advani T, Adachi M, et al. Sensitivity of hippocampal 5-HT1A receptors to mild stress in BDNF-deficient mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Apr;16(3):631-45. doi: 10.1017/S1461145712000466.
- Chang WH, Lee IH, Chi MH, et al. Prefrontal cortex modulates the correlations between brain-derived neurotrophic factor level, serotonin, and the autonomic nervous system. *Sci Rep.* 2018 Feb 7;8(1):2558. doi: 10.1038/s41598-018-20923-y.
- Sinyakova NA, Bazhenova EY, Bazovkina DV, et al. Effects of the TrkB Receptor Agonist 7,8-Dihydroxyflavone on the Serotonin System and the Genes Encoding BDNF, TrkB, and Bax in the Mouse Brain. *Neurosci Behav Physiol.* 2019;49(6):672-678. doi:10.1007/s11055-019-00786-0.



Влияние острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Толпыго С. М.,
Шойбонов Б. Б., Кузьмина И. В.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Острая алкогольная интоксикация (ОАИ) вызывает многофакторное повреждение органов и тканей организма. Если клинические проявления и сопутствующие ОАИ осложнения хорошо известны, то лежащие в её основе механизмы остаются до конца не изученными.

Цель исследования. Изучение влияния ОАИ на активность трипсина и показатели гемостаза.

Материалы и методы. ОАИ вызывали в/б введением этанола (5 г/кг). Через сутки в сыворотке крови определяли активность трипсина, в плазме — содержание фибриногена и % коагуляции.

Результаты. У крыс с ОАИ в сыворотке крови более чем в 2 раза возрастает активность трипсина, который, согласно современным представлениям, является агонистом протеазаактивируемых рецепторов (PARs), в плазме крови увеличивается содержание фибриногена ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации свёртывающей системы крови и высоком риске тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Заключение. Данные о резком увеличении концентрации в сыворотке крови животных с ОАИ трипсина — эндогенного агониста PARs рецепторов — позволяют поставить вопрос о вкладе PARs в формирование патогномичной для ОАИ полиорганной патологии.

Ключевые слова: острая алкогольная интоксикация; трипсин; PARs; гемостаз, фибриноген; крысы

Для цитирования:

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Толпыго С. М., Шойбонов Б. Б., Кузьмина И. В. Влияние острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):26–31. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-26-31>. EDN: TGAQRF

Поступила: 10.10.2025. **В доработанном виде:** 11.11.2025. **Принята к печати:** 17.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

The effect of acute alcohol intoxication on trypsin activity and hemostasis parameters in rats

Sergey A. Kryzhanovskii, Iosif B. Tsorin, Marina B. Vititnova, Svetlana M. Tolpygo, Batozhab B. Shoibonov, Irina V. Kuzmina
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Acute alcohol intoxication (AAI) causes multifactorial damage to organs and tissues. While the clinical manifestations and complications associated with AAI are well known, the underlying mechanisms remain poorly understood.

Objective. Studying of the AAI influence on activity of trypsin and indicators of a hemostasis.

Materials and methods. AAI was induced by intraperitoneal administration of ethanol (5 g/kg). After 24 hours, trypsin activity was determined in serum, and fibrinogen content and coagulation status were determined in plasma.

Results. In rats with AAI, trypsin activity was increased more than doubled in serum. Trpsin, according to current concepts, is a protease-activated receptor (PAR) agonist. The plasma fibrinogen level increased ($p < 0.05$), indicating activation of the blood coagulation system and a high risk of thrombotic and thromboembolic complications.

Conclusion. Data about the sharp increase of the trypsin serum concentrations, an endogenous agonist of PARs receptors, in animals with AAI, raises the question of the contribution of PARs to the development of multiorgan pathology pathognomonic of AAI.

Keywords: acute alcohol intoxication; trypsin; PARs; hemostasis; fibrinogen; rats

For citations:

Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Vititnova MB, Tolpygo SM, Shoibonov BB, Kuzmina IV. The effect of acute alcohol intoxication on trypsin activity and hemostasis parameters in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):26–31. (In Russ). 2025;(4):26–31. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-26-31>. EDN: TGAQRF

Received: 10.10.2025. **Revision received:** 11.11.2025. **Accepted:** 17.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Острые отравления продуктами этилового спирта занимают первое место в структуре экзогенных отравлений [1]. Острая алкогольная интоксикация (ОАИ), вызывающая многофакторное повреждение органов и тканей организма, влечёт за собой системные функциональные и метаболические нарушения [2].

Одним из жизнеугрожающих последствий ОАИ является острый алкогольный панкреатит. Показано, что изоформа цитохрома P450 2E1, участвующая в окислении этанола в печени, также присутствует в тканях поджелудочной железы и, более того, она активируется в ней после приёма алкоголя. Это свидетельствует о том, что ацинарные клетки поджелудочной железы, так же как и гепатоциты, могут метаболизировать алкоголь [3]. Кроме того, алкоголь-обусловленная активация процессов свободнорадикального окисления может нарушать структуру и функцию клеточных мембран поджелудочной железы, что сопровождается интенсивным выходом в циркуляторное русло панкреатических ферментов и первичных метаболитов перекисного окисления липидов. Ещё одним возможным механизмом клеточного повреждения при панкреатите является высвобождение активного трипсина из трипсиногена, который, в свою очередь, катализирует превращение ряда других протеолитических проферментов (химотрипсиноген, проэластазу и прокарибоксипептидазу) в их активную форму, что может привести к аутодигестии поджелудочной железы.

Если клинические проявления ОАИ и сопутствующие ей осложнения хорошо известны, то механизмы, лежащие в основе этого патологического процесса, остаются до конца не изученными.

Исторически полагали, что трипсин — это протеолитический фермент, который играет ключевую роль в процессе пищеварения путём расщепления пептидных связей протеинов в тонком кишечнике. Однако уже в 70-е годы XX века было показано, что трипсин за счёт неизвестного рецепторного механизма может регулировать клеточную сигнализацию, стимулировать митогенез, модифицировать активность различных факторов роста. Ответ на вопрос, за счёт чего трипсин реализует вышеперечисленные эффекты, был дан после открытия в 1994 году рецепторов, активируемых протеазами (PARs), агонистом которых он, в частности, является. PARs — это рецепторы, сопряжённые с G-белком, которые активируются исключительно путём протеолиза их внеклеточного домена [4]. PAR-рецепторы экспрессируются преимущественно в сосудистых, иммунных и эпителиальных клетках, кардиомиоцитах и нейронах. В настоящее время идентифицировано 4 подтипа этих рецепторов: PAR-1, PAR-2, PAR-3 и PAR-4 [5]. Основным агонистом PAR-1, PAR-3, и PAR-4 является тромбин, а PAR-2 — трипсин [6]. Помимо этого, трипсин имеет

сродство к PAR-1 и PAR-4 [7]. Полагают, что трипсин в физиологических условиях оказывает противовоспалительное и кардиопротективное действие, однако может вызывать механическую и термическую гиперадгезию и провоцировать гипотензию [8].

Кроме того, трипсин может участвовать в модуляции активности кинин-калликреиновой и ренин-ангиотензиновой систем, регулирующих сосудистый тонус, проницаемость эндотелия и ряд других физиологических процессов. Это подчёркивает его значимость в поддержании гомеостаза и адаптации организма к внешним воздействиям [9].

Цель исследования / Objective. Изучение влияния острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проведены на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», имеющих ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья и прошедших 15-суточный карантин в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 10 голов, с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08-00 am). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, принятыми в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), и «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ).

Дизайн исследования. Животные были распределены на две группы (контроль и опыт) по 10 животных в каждой.

Метод воспроизведения ОАИ. Опытным крысам в/б вводили 25 % раствор этанола из расчёта 5 г/кг. Объём вводимого раствора рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{D \times M}{250},$$

где V — объём вводимого раствора (мл); D — доза этанола (г/кг); M — масса тела животного (г).

Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Определение активности трипсина. Через сутки отбирали кровь для биохимического анализа, используя вакуумные пробирки с активатором свёртывания. Далее образцы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин при 4 °С, после чего пробы исследовали на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Sinnova BS-3000P» (КНР). В сыворотке крови определяли: активность трипсина, применяя буферный раствор с pH 8,2 и раствор субстрата Na-benzoyl-DL-arginine 4-nitroanilide hydrochloride (BANI, BAPNA, США), кинетическим методом.

Определение активности контактного пути коагуляции (КПК). Проводили забор крови у крыс из хвостовой вены (или при декапитации) в пробирки с напылением ЭДТА, готовили тромбоцит-обеднённую плазму путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 20 мин. Затем для запуска контактного пути активации плазменного гемостаза к 25 мкл ЭДТА-плазмы, внесённых в лунки плоскодонных 96-луночных иммунологических планшет, добавляли 50 мкл трис-имидазолового буфера, pH 7,4. Реакцию коагуляции запускали добавлением 25 мкл 10 % раствора Ca^{2+} , разведённого 1:7 этим же буфером. Тщательно перемешивали пробы и измеряли поглощение в пробах при 450 нм на фотометре для иммуоферментного анализа (1 измерение — 0 мин), пробы инкубировали в течение 30 мин при 37 °С. Измерение степени коагуляции проводили через 2 мин (2 измерение) и с последующими измерениями на 10, 20, 30 мин для определения полной коагуляции. Степень коагуляции плазмы на 2 мин инкубации рассчитывали по формуле:

$$\text{Активность КПК, \%} = \frac{[\Delta A_{450}(2 \text{ мин})]}{[\Delta A_{450}(30 \text{ мин})]} \times 100,$$

где $\Delta A_{450}(2 \text{ мин})$ — изменение оптической плотности на 2-й минуте инкубации; $\Delta A_{450}(30 \text{ мин})$ изменение оптической плотности проб на 30-й минуте инкубации (полная коагуляция плазмы); 100 — коэффициент перевода в % коагуляции.

Определение содержания фибриногена (ФГ). Содержание фибриногена определяли в тесте КПК по формуле:

$$\text{ФГ, г/л} = [\Delta A_{450}(30 \text{ мин})] \times 13,7,$$

где $\Delta A_{450}(30 \text{ мин})$ — изменение оптической плотности пробы на 30-й минуте инкубации (полная коагуляция плазмы); коэффициент перевода ΔA_{450} в г/л фибриногена.

Статистическая обработка. Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка, гомогенность дисперсий по критерию Левена. Так как распределение выборок было близко к нормальному, то статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента (в случае неравенства дисперсий применяли приближение этого критерия). Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Как следует из полученных данных, активность трипсина в сыворотке крови у контрольных крыс находится на уровне $49,0 \pm 9,3$ Ед/л. У опытных животных с ОАИ активность данного фермента резко (в 2,9 раза) возрастает до $142,0 \pm 12,3$ Ед/л (рис. 1). Наблюдаемое увеличение активности трипсина, вероятно, связано с токсическим воздействием этанола на поджелудочную железу, поскольку он, являясь токсичным веществом, может вызывать структурные и функциональные повреждения клеток поджелудочной железы, и, как следствие этого, приводит к повышению выработки/секреции протеолитических эндопептидаз — трипсина, химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы. Все протеолитические ферменты секретируются в виде зимогенов — неактивных предшественников — трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и прокарибоксипептидазы. Активация трипсиногена осуществляется другим протеолитическим ферментом — энтерокиназой. Она гидролизует

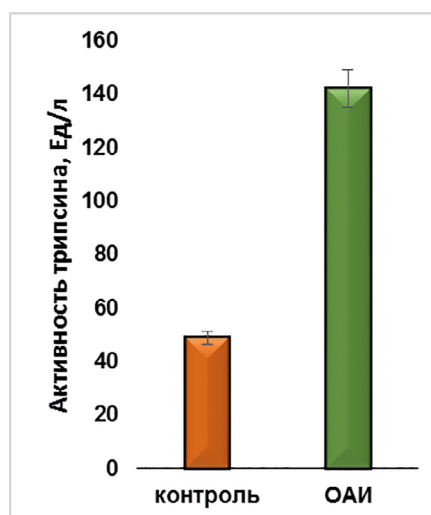


Рис. 1. Активность трипсина в сыворотке крови животных с ОАИ, Ед/л

Fig. 1. Trypsin activity in the blood serum of animals with OAI, U/L

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to the control.

лизиновую пептидную связь в зимогене, высвобождая малый полипептид, что приводит к разворачиванию молекулы трипсиногена в активный трипсин. Как было отмечено выше, образовавшийся трипсин, в свою очередь, гидролизует другие зимогены панкреатического секрета, такие как химотрипсиноген, проэластазу и прокарибоксипептидазу, и тем самым переводит их в активную форму — химотрипсин, эластазу и карбоксипептидазу.

В условиях ОАИ избыточная активация трипсина может способствовать развитию деструктивных изменений в поджелудочной железе, вплоть до её аутолиза. Однако, исходя из данных литературы о том, что трипсин является агонистом рецепторов, активируемых протеазами, PAR-1, PAR-2 и PAR-4, можно полагать, что алкоголь-обусловленное увеличение содержания трипсина в сыворотке крови может инициировать реализацию его системного органоповреждающего действия, тем более что трипсин является первичной активирующей протеазой для PAR-2 [10]. Трансмембранные PARs-рецепторы относятся к большому семейству рецепторов, связанных с G-белками, и контролируют многие физиологические и патологические процессы в организме [11]. PAR-1 и PAR-2 широко экспрессируются, в том числе, и клетками сердечно-сосудистой системы [12]. Показано, что избыточная активация PAR-1 способствует ремоделированию и гипертрофии сердца [13], а активация PAR-2 способствует развитию инфаркта миокарда и ремоделированию сердца после ишемического/реперфузионного повреждения и формированию хронической сердечной недостаточности [14].

Помимо собственно трипсина, системные патологические эффекты могут оказывать и активированные трипсином протеолитические эндопептидазы. Так, например, показано, что в тканях человека эластаза может инициировать независимое от ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) образование тканевого ангиотензина II [15]. Естественно, что избыточная активация локальной (тканевой) ренин-ангиотензиновой системы на органном уровне может инициировать широкий спектр патологических процессов. Также показано, что этанол повышает активность карбоксипептидазы в различных структурах головного мозга [16], с чем в той или иной мере может быть связана патогномичная для ОАИ нейротоксическая патология. Также имеются сообщения от том, что карбоксипептидаза может активировать профибриногенные и прокоагуляционные каскады в плазме крови [17].

Нельзя исключить, что трипсин-обусловленная активация карбоксипептидазы может быть ответственна за зарегистрированное нами у животных с ОАИ значимое увеличение до $4,4 \pm 0,7$ г/л содержания фибриногена в плазме крови (рис. 2А) по сравнению с контрольными крысами, у которых данный показатель находился на уровне $2,0 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$).

Как известно из литературы, столь значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови позволяет говорить о высоком риске тромботических и тромбоэмболических осложнений вследствие ОАИ-обусловленной активации свёртывающей системы крови. Также это может свидетельствовать о формировании острой фазы системного воспалительного процесса.

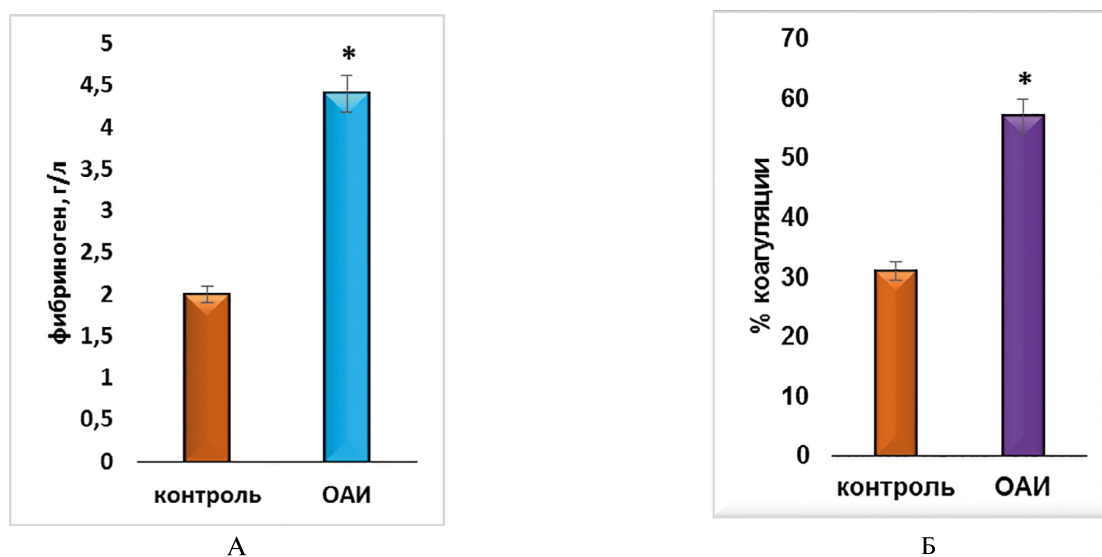


Рис. 2. Показатели гемостаза в сыворотке крови крыс с ОАИ

Fig. 2. Hemostasis parameters in the blood serum of rats with AAI

Примечания: А — содержание фибриногена в плазме крови, г/л; Б — коагуляция плазмы крови у животных с ОАИ, %; * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Notes: A — plasma fibrinogen content, g/L; B — plasma coagulation in animals with AAI, %; * — $p \leq 0.05$ compared to controls.

На наличие воспалительного процесса указывает и значительное увеличение процента коагуляции ($p < 0,05$) крови у крыс с ОАИ (57 ± 9) по сравнению с контрольными животными (31 ± 6) (рис. 2Б). Таким образом, одновременное повышение уровня фибриногена и активности контактного пути коагуляции крови может служить важным диагностическим признаком, указывающим на наличие системного воспаления и повышенного риска тромбообразования при ОАИ.

Заключение / Conclusion

Результаты настоящего исследования, свидетельствующие о резком увеличении концентрации в сыворотке крови животных с ОАИ эндогенного агониста PARs — трипсина, позволяют поставить вопрос о вкладе активируемых протеазами рецепторов в формирование патогномичной для ОАИ полиорганной патологии. Ответ на этот вопрос могут дать дальнейшие систематические исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Цорин Иосиф Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
RSCI SPIN code: 4015-3025

Вититнова Марина Борисовна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Толпыго Светлана Михайловна — к. м. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tolpygo_sm@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-6725>
РИНЦ SPIN-код: 9937-0711

Шойбонов Батожаб Батожаргалович — к. х. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: shojbonov_bb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6706>
РИНЦ SPIN-код: 5412-9790

Кузьмина Ирина Викторовна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kuzmina_iv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-6886>
РИНЦ SPIN-код: 5257-9460

Svetlana M. Tolpygo — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tolpygo_sm@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-6725>
RSCI SPIN code: 9937-0711

Batozhab B. Shoibonov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: shojbonov_bb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6706>
RSCI SPIN code: 5412-9790

Irina V. Kuzmina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of the Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: kuzmina_iv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-6886>
RSCI SPIN code: 5257-9460

Список литературы / References

1. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Острые отравления алкоголем. Эпидемиология, диагностика, лечение и анализ нерешенных проблем. *Вестник экстренной медицины*. 2017;X(1):104-111. [Akalaev RN, Stopnitskii AA, Khozhiev KhSh. Ostrye otravleniya alkogolem. Epidemiologiya, diagnostika, lechenie i analiz nereshennykh problem. *Vestnik ekstreynoi meditsiny*. 2017;X(1):104-111. (In Russ.)].
2. Ходос О.А., Гидранович Л.Г., Сачек М.М. Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс при острой алкогольной интоксикации. *Вестник ВГМУ*. 2011;10(2):20-25. [Khodos OA, Gidranovich LG, Sachek MM. Aktivnost' proteinaz i ikh endogennykh ingibitorov v ekstrakte tkani golovnoogo mozga i syvorotke krvi krys pri ostroi alkogol'noi intoksikatsii. *Vestnik VGMU*. 2011;10(2):20-25. (In Russ.)].
3. Бербериди Х.П., Попов К.А., Быков И.М. и др. Особенности изменений биохимических показателей у крыс с алкогольной интоксикацией на фоне коррекции с использованием липоевой кислоты. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019;9(3):13-18. [Berberidy HP, Popov KA, Bykov IM, et al. Features of changes in biochemical indicators in rats with alcohol intoxication on the background of correction with use of lipoic acid. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2019;9(3):13-18. (In Russ.)].
4. Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004 Apr;84(2):579-621. doi: 10.1152/physrev.00028.2003.
5. Soh UJ, Dores MR, Chen B, Trejo J. Signal transduction by protease-activated receptors. *Br J Pharmacol*. 2010 May;160(2):191-203. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00705.x.
6. Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. *Am Heart J*. 2009 Feb;157(2):253-62. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.025.
7. Hansen KK, Oikonomopoulou K, Li Y, Hollenberg MD. Proteinases, proteinase-activated receptors (PARs) and the pathophysiology of cancer and diseases of the cardiovascular, musculoskeletal, nervous and gastrointestinal systems. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Jun;377(4-6):377-92. doi: 10.1007/s00210-007-0194-2.
8. Chandrabalan A, Ramachandran R. Molecular mechanisms regulating Proteinase-Activated Receptors (PARs). *FEBS J*. 2021 Apr;288(8):2697-2726. doi: 10.1111/febs.15829.

9. Кузьмина И.В., Овчинникова Н.В., Толпыго С.М. Активность протеолитического фермента трипсина в сыворотке крови у крыс в условиях водной и пищевой депривации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(5):540-544. [Kuzmina IV, Ovchinnikova NV, Tolpygo SM. Serum activity of proteolytic enzyme trypsin in rats under conditions of water and food deprivation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-540-544. EDN: VKSBIT
10. Mrozkova P, Palecek J, Spicarova D. The role of protease-activated receptor type 2 in nociceptive signaling and pain. *Physiol Res*. 2016 Jul 18;65(3):357-67. doi: 10.33549/physiolres.933269.
11. Peach CJ, Edgington-Mitchell LE, Bunnett NW, Schmidt BL. Protease-activated receptors in health and disease. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1;103(1):717-785. doi: 10.1152/physrev.00044.2021.
12. Steinberg SF. The cardiovascular actions of protease-activated receptors. *Mol Pharmacol*. 2005 Jan;67(1):2-11. doi: 10.1124/mol.104.003103.
13. Pawlinski R, Tencati M, Hampton CR, et al. Protease-activated receptor-1 contributes to cardiac remodeling and hypertrophy. *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):2298-306. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.692764.
14. Antoniak S, Sparkenbaugh EM, Tencati M, et al. Protease activated receptor-2 contributes to heart failure. *PLoS One*. 2013 Nov 27;8(11):e81733. doi: 10.1371/journal.pone.0081733.
15. Uehara Y, Miura S, Yahiro E, Saku K. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3054-9. doi: 10.2174/1381612811319170012.
16. Вернигора А.Н. Влияние потребления этанола на активность карбоксипептидазы H и ангиотензинпревращающего фермента в некоторых отделах мозга крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Известия ПГПУ им. В. Г. Белинского*. 2010;17(21):101-103. [Vernigora AN. Effect of ethanol administration on carboxypeptidase H and angiotensin converting enzyme activities in some brain regions of the rats with different stability to stress. *Izv. Penz. gos. pedagog. univ. im. i. V. G. Belinskogo*. 2010;17(21):101-103. (In Russ.)].
17. Тимофеев А.В. Основные карбоксипептидазы крови — значение для коагулологии. *Биомедицинская химия*. 2016;62(2):141-149. [Timofeev AV. Basic carboxypeptidases of blood: significance for coagulology. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016;62(2):141-149. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20166202141.



Оптимизация условий экспериментальных моделей, опосредованных нарушением ГАМК-ергической нейротрансмиссии

Шангин С. В.¹, Мариевский В. Е.¹, Вахитова Ю. В.²

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространённых неврологических заболеваний, в основе которого лежит нарушение баланса между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией в центральной нервной системе. В связи с этим оптимизация условий используемых в настоящее время моделей судорог, отражающих патофизиологию эпилепсии, для оценки эффективности потенциальных лекарственных средств остаётся актуальной задачей экспериментальной фармакологии.

Цель работы. Оптимизация условий трёх экспериментальных моделей судорог, индуцированных внутривенным введением конвульсантов с различными механизмами действия, для последующей фармакологической оценки противосудорожной и просудорожной активностей.

Материалы и методы. Для индукции эпилепсии внутривенно в боковую хвостовую вену при постоянной скорости вводили пентилентетразол, бикикуллин или пикротоксин мышам ICR. Порог судорог определяли в соответствии с минимальной дозой конвульсантов. Клинические подергивания, генерализованные клонические судороги и генерализованные тонические судороги регистрировали с помощью видеокамеры с дальнейшей оценкой.

Результаты. По результатам экспериментов для моделей пентилентетразол-, бикикуллин- и пикротоксин-индуцированных судорог установлены оптимальные параметры введения, обеспечивающие воспроизводимость и чувствительность к противосудорожным препаратам. Оптимальность условий введения конвульсантов для моделей подтверждается демонстрацией дозозависимого противосудорожного эффекта диазепама, который статистически значимо повышает судорожный порог и замедляет развитие приступа во всех моделях судорог.

Заключение. В результате проведённого исследования были определены оптимальные условия введения конвульсантов с различными механизмами действия на трёх экспериментальных моделях судорог. Полученные результаты могут быть использованы для последующих доклинических исследований потенциальных соединений, обладающих противосудорожным действием.

Ключевые слова: эпилепсия; судороги; пентилентетразол; бикикуллин; пикротоксин; диазепам; мыши

Для цитирования:

Шангин С. В., Мариевский В. Е., Вахитова Ю. В. Оптимизация условий экспериментальных моделей, опосредованных нарушением ГАМК-ергической нейротрансмиссии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):32–41. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-32-41>. EDN: QRHZYM

Поступила: 16.11.2025. **В доработанном виде:** 16.12.2025. **Принята к печати:** 27.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

The optimization of experimental models mediated by impaired gabaergic neurotransmission

Stanislav V. Shangin¹, Valentin E. Marievskii¹, Yulia V. Vakhitova²

¹ Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Epilepsy is one of the most common neurological diseases, which is based on a dysregulation of the balance between excitatory and inhibitory neurotransmission in the central nervous system. In this regard, the optimization of conditions for the currently used seizure models that reflect the pathophysiology of epilepsy, for the evaluation of the efficacy of potential drugs, remains a relevant task in experimental pharmacology.

Objective. Optimization of the conditions of three experimental seizure models induced by intravenous administration of convulsants with different mechanisms of action for subsequent pharmacological evaluation of anticonvulsant and pro-convulsive activities.

Materials and methods. Epilepsy was induced in ICR mice by intravenous administration of pentylenetetrazole, bicuculline, or picrotoxin into the lateral tail vein at a constant rate. The seizure threshold was determined as the minimum dose of convulsants. Clonic seizures, generalized clonic seizures, and generalized tonic seizures were recorded using a video camera with subsequent evaluation.

Results. Based on the experimental results, optimal administration parameters were established for models of pentylenetetrazole, bicuculline, and picrotoxin-induced seizures, ensuring reproducibility and sensitivity to anticonvulsants. The optimality of the convulsant administration conditions for the models is confirmed by the demonstration of a dose-dependent anticonvulsant effect of diazepam, which statistically significantly increases the seizure threshold and slows the development of a seizure in all models.

Conclusion. As a result of this study, the optimal conditions for the administration of convulsants with different mechanisms of action were determined for three experimental seizure models. The obtained results can be used for subsequent preclinical studies of potential compounds possessing anticonvulsant activity.

Keywords: epilepsy; seizures; pentylenetetrazole; bicuculline; picrotoxin; diazepam; mice

For citations:

Shangin SV, Marievskii VE, Vakhitova YuV. The optimization of experimental models mediated by impaired gabaergic neurotransmission. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):32–41. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-32-41>. EDN: QRHZYM

Received: 16.11.2025. Revision received: 16.12.2025. Accepted: 27.12.2025. Published: 30.12.2025.

Введение / Introduction

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространённых хронических неврологических заболеваний, в основе патогенеза которого лежит нарушение баланса между возбуждающими и тормозными процессами в центральной нервной системе. Это нарушение приводит к возникновению повторяющихся непровоцируемых приступов, связанных с патологически повышенной и синхронной активностью нейронов [1]. Несмотря на значительный прогресс в фармакотерапии, существующие противоэпилептические препараты демонстрируют недостаточную эффективность в отношении примерно 30 % пациентов, формируя группу фармакорезистентной эпилепсии [2]. Учитывая хронический характер заболевания и необходимость длительного, зачастую пожизненного приёма лекарственных средств (ЛС), сохраняется потребность в разработке новых терапевтических агентов, обладающих не только повышенной эффективностью, но и улучшенным профилем безопасности и переносимости [3].

Доклинические исследования на животных моделях являются неотъемлемым этапом в решении этой задачи. Поскольку эпилептический приступ представляет собой сложное сочетание электрических, поведенческих, биохимических и молекулярных феноменов, экспериментальные модели позволяют воспроизводить ключевые аспекты патологии *in vivo* и всесторонне оценивать потенциальную эффективность новых соединений.

В данном исследовании оптимизировались условия введения конвульсантов с различными ГАМК-ергическими механизмами действия. Используемые конвульсанты вводились внутривенно с постоянной скоростью, что позволяет с высокой точностью и воспроизводимостью количественно оценивать судорожный порог, обеспечивая надёжную оценку противосудорожного потенциала исследуемых веществ. В отличие от других типов введения, при инфузии конвульсантов в хвостовую вену у животных последовательно проявляются различные типы судорог — от первичных клонических подергиваний до тонической экстензии задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания, что обеспечивает определение влияния исследуемых в данных условиях соединений в каждом из судорожных проявлений [4]. Модель, индуцированная пентилентетразолом, считается хорошо воспроизводимой и надёжной в доклинической эпилептологии [5–7]. Модель на основе бикикуллина позволяет изучить эффекты, специфич-

чески связанные с конкурентным антагонизмом в отношении ортостерического сайта связывания ГАМК на ГАМК_A-рецепторах [8]. Связываясь с этим сайтом, ВИС напрямую ингибирует взаимодействие с эндогенным медиатором, что приводит к стабилизации рецептора в закрытом состоянии [9], снижению частоты и времени открытия хлоридных каналов и, как следствие, к выраженному снижению тормозного контроля [10]. Модель с применением пикротоксина дополняет исследование, поскольку данный конвульсант действует как неконкурентный антагонист, связываясь непосредственно с внутриклеточной порой хлоридного канала ГАМК_A-рецептора. Подобное влияние блокирует ионный ток, опосредованный ГАМК, и физически препятствует тормозной нейротрансмиссии, приводя к развитию судорог через механизм, отличный от ВИС [11]. Вышеописанные модели позволяют не только исследовать наличие потенциальных противосудорожных свойств, но также и просудорожное действие у изучаемых соединений.

Таким образом, целью работы является оптимизация условий трёх экспериментальных моделей судорог, индуцированных внутривенным введением конвульсантов с различными механизмами действия, для создания удобного инструмента фармакологической оценки потенциальной противосудорожной и просудорожной активности.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные/Animals. Для исключения влияния на эффекты изучаемых соединений гормонального цикла, исследование выполнено на 146 мышах-самцах ICR массой 22–28 г (питомник филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Московская область)). Животные имели ветеринарный сертификат и были адаптированы в виварии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», содержались в условиях вивария при температуре 20–22 °С, относительной влажности 30–70 % и 12-часовом световом цикле в пластиковых клетках по 6 особей. Мыши имели свободный доступ к воде и корму *ad libitum*. Эксперименты проводили во время световой фазы с 9.00 до 16.00.

Все экспериментальные процедуры были одобрены комитетом по биоэтике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Все процедуры с лабораторными животными выполнялись в соответствии с россий-

скими и международными документами: Решением Совета ЕЭК №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.2016, ГОСТом 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» от 20.11.2014 и Рекомендацией Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований».

Реактивы/Reagents. Диазепам (7-Хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он, АО «Органика», Новокузнецк, Россия), пентилентетразол (PTZ) (6,7,8,9-tetrahydro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepine, Sigma Aldrich, Burlington, MA, США), бикуккуллин (BIC) ((+)-Bicuculline, Sigma Aldrich, Burlington, MA, США) пикротоксин (PIC) (picrotoxin, Sigma Aldrich, Burlington, MA, США). Растворители: полиэтилен гликоль 400 (ПЭГ 400, Sigma-Aldrich, Burlington, MA, США), диметилсульфоксид (ДМСО, Corning, Manassas, VA, США).

Для внутривенного введения использовали различные концентрации PTZ в физиологическом растворе; растворы BIC и PIC готовили с добавлением 50 мкл ДМСО, которые доводили до необходимой концентрации физиологическим раствором [12, 13]. Использование низких концентраций ДМСО для приготовления растворов для введения *in vivo* в концентрациях менее 1 % считается безопасным и не сказывающимся на показателях при моделировании острых судорог [14]. Растворы для внутрибрюшинного введения в необходимых дозах готовили непосредственно перед экспериментом. Диазепам растворяли в 20 % водном растворе ПЭГ 400 [15].

Дизайн эксперимента / Experiment design

За 48 часов до начала проведения исследования животных перемещали в комнату, в которой должно проводиться исследование. Каждую мышь взвешивали. В экспериментальные группы не включали животных с массами тел, отличающимися от средних значений. Далее животных маркировали, нанося порядковый номер на основании хвоста химически нейтральным маркером. Данные по нумерации животных вносили в программу «RandoMice v1.1.7» [16], в которой производили рандомизацию и включение животных в экспериментальные группы с учётом минимальных разбросов по массе тела.

Для внутривенного введения PTZ, BIC или PIC экспериментальных животных помещали в прозрачный бокс из плексигласа с отверстиями, обеспечивающими вентиляцию, удерживание за хвост и доступ к боковой хвостовой вене. Животное сохраняло подвижность в боксе. Иглу 27G с подсоединенной инфузионной канюлей вводили в боковую хвостовую вену [17], предварительно прогрев место введения

инфракрасной лампой в соответствии с рекомендациями [18]. PTZ, BIC или PIC вводили с постоянной скоростью с использованием контроллера «MD-1020-K BASi Bee Hive Controller 240V/50 Hz» и шприцевого насоса «MD 1001 BASi Bee Baby Bee syringe drive» (BASi Corporate Headquarters, West Lafayette, США). Точность попадания в вену и отсутствие тромбообразования оценивали по наличию крови в катетере. Порог судорог определяли в соответствии с минимальной дозой PTZ, BIC или PIC, вызывающей судороги. Введение прекращали в момент начала генерализованных тонических судорог. Клонические подергивания (КП), генерализованные клонические судороги (ГКС) и генерализованные тонические судороги (ГТС) регистрировали с помощью видеокамеры и оценивали в соответствии с ранее описанными критериями [19].

При определении оптимальных условий экспериментальной модели внутривенного введения PTZ, мышей ICR случайным образом разделили на шесть групп с разными параметрами введения (доза, скорость введения) [20], которым предварительно вводили диазепам в одной дозе, обеспечивающей противосудорожное действие, или его растворитель:

- 20 % ПЭГ400, 1 % PTZ со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$);
- 20 % ПЭГ400, 1 % PTZ со скоростью введения 12 мкл/с ($n = 8$);
- 20 % ПЭГ400, 0,5 % PTZ со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$);
- диазепам 0,5 мг/кг, 1 % PTZ со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$);
- диазепам 0,5 мг/кг, 1 % PTZ со скоростью введения 12 мкл/с ($n = 8$);
- диазепам 0,5 мг/кг, 0,5 % PTZ со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$).

Для установления дозы диазепама, обеспечивающей противосудорожное действие, в модели судорог, вызванных внутривенным введением PTZ, мышей ICR случайным образом разделили на четыре группы, для каждой из которых использовали различные дозы диазепама или его растворитель (рис. 1):

- контрольная группа (20 % раствор ПЭГ400, $n = 8$);
- диазепам 0,5 мг/кг ($n = 8$);

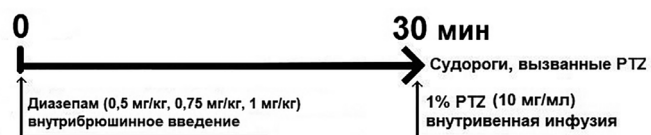


Рис. 1. Схема введения диазепама при валидации экспериментальной модели внутривенного введения пентилентетразола мышам

Fig. 1. The scheme of diazepam administration in the validation of an experimental model of intravenous pentylentetrazole administration to mice

- диазепам 0,75 мг/кг ($n = 8$);
- диазепам 1 мг/кг ($n = 8$).

На основе данных литературы [21] при определении оптимальных условий экспериментальной модели внутривенного введения PIC, мышей ICR случайным образом разделили на группы, отличающиеся параметрами введения (доза и скорость введения):

- 0,2 % PIC со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$);
- 0,2 % PIC со скоростью введения 12 мкл/с ($n = 8$);
- 0,4 % PIC со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$);
- диазепам (1 мг/кг) + 0,4 % PIC со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 10$).

На основе данных литературы [20], при определении оптимальных условий экспериментальной модели внутривенного введения VIC мышей ICR случайным образом разделили на группы, отличающиеся параметрами введения VIC (доза и скорость введения):

- 0,01 % VIC со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 9$ животных);
- 0,01 % VIC со скоростью введения 12 мкл/с ($n = 8$ животных);
- 0,02 % VIC со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 9$ животных);
- диазепам (1 мг/кг) + 0,02 % VIC со скоростью введения 6 мкл/с ($n = 8$).

Статистическая обработка экспериментальных данных/Statistical processing of experimental data. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 10.5.0. Статистическая обработка данных выполнена согласно Руководству по проведению доклинических исследований ЛС [22]. Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро—Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения нескольких экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с множественным сравнением по Даннету или Шидаку, а также Т-теста. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

После внутривенного введения PTZ у животных развивались судорожные проявления в следующей последовательности: КП, ГКС и ГТС.

В эксперименте по подбору условий на экспериментальной модели судорог для внутривенного введения определяли оптимальные условия скорости введения и концентрации PTZ. В качестве контроля к каждой экспериментальной группе с определёнными условиями использовалась группа животных, которым вводили диазепам в дозе 0,5 мг/кг при тех же условиях.

Показано, что при введении 1 % PTZ (10 мг/мл) со скоростью 12 мкл/с статистически достоверное увеличение судорожного порога на фоне диазепама проявлялось только на этапе ГКС ($p = 0,036$) и составляло 18,9 % от соответствующего контроля (рис. 2).

При КП и ГТС противосудорожный эффект составлял 7,3 и 0,9 % соответственно по отношению к контрольной группе. При введении 0,5 % PTZ (5 мг/мл) со скоростью 6 мкл/с статистически значимый противосудорожный эффект диазепама обнаруживался на этапе развития КП ($p = 0,003$; 24,3 % от контроля) и при ГКС ($p = 0,02$; 27,9 % от контроля) (рис. 2), тогда как при ГТС данный эффект составлял 9,3 % от контроля. При введении 1 % PTZ (10 мг/мл) со скоростью 6 мкл/с достоверное увеличение судорожного порога на фоне введения диазепама обнаруживалось во всех регистрируемых параметрах ($p = 0,0035$, 22,4 % от контроля для КП; $p = 0,012$; 28,7 % от контроля для ГКС; $p = 0,0015$; 34 % от контроля для ГТС) (рис. 2).

Таким образом, основываясь на полученных данных, релевантными параметрами условий для проведения последующих экспериментов являлось введение 1 % раствора PTZ (10 мг/мл) со скоростью 6 мкл/с в хвостовую вену.

В последующем мы определяли оптимальную дозу диазепама в диапазоне 0,5–1 мг/кг, оказывающую противосудорожное действие, для последующих исследований на данной модели, основываясь на литературных данных [23, 24]. При предварительном введении диазепама во всём диапазоне исследуемых доз обнаруживалось статистически значимое увеличение судорожного порога на каждом этапе развития судорожных проявлений. Однако в дозе 0,5 мг/кг диазепам снижал скорость возникновения судорог только на 30,9 % для КП ($*p = 0,034$), на 49,3 % для ГКС ($p = 0,028$) и на 42,2 % для ГТС ($p = 0,018$) (рис. 3) по сравнению с контрольными значениями. При увеличении дозы диазепама до 0,75 мг/кг противосудорожный эффект составлял 34,8 % для КП ($p = 0,015$), 62,4 % для ГКС ($p = 0,005$), 48,3 % для ГТС ($p = 0,006$) от контрольных значений. Максимальные значения судорожного порога были зарегистрированы у животных, которым вводили диазепам в дозе 1 мг/кг — 59,5 % КП ($p < 0,0001$), 80,6 % для ГКС ($p = 0,0003$) и 82,5 % для ГТС ($p < 0,0001$) от контроля. Полученные результаты на данной модели подтверждают известное противосудорожное действие диазепама, проявляющееся дозозависимо в каждом из регистрируемых параметров ($p < 0,0001$ для КП и ГТС, $p = 0,0001$ для ГКС) (рис. 3).

Таким образом, на основе полученных результатов для исследований противосудорожной активности на данной модели была выбрана доза диазепама 1 мг/кг, демонстрирующая максимальный противосудорожный эффект.

С целью подбора условий эксперимента тестировались концентрации PIC 0,2–0,4 % и скорости внутривенного введения экспериментальным животным 6–12 мкл/с. Как и в экспериментах с PTZ, оценивались те же типы судорог: КП, ГКС и ГТС, и по мере введения препарата переходили из одной стадии в другую. В качестве параметра для выбора оптимальных усло-

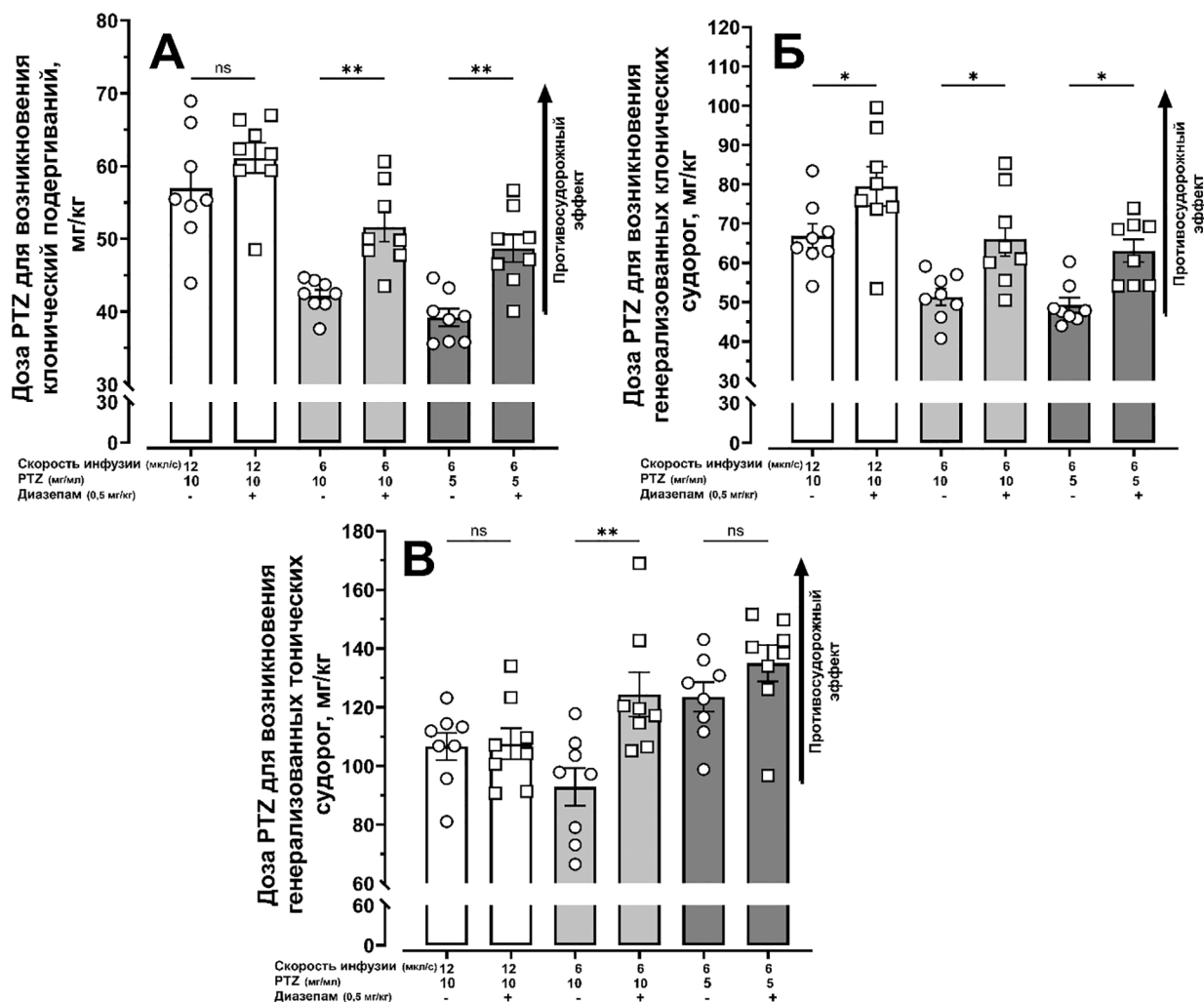


Рис. 2. Подбор условий экспериментальной модели судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пентилентетразола. (А) клонические судороги; (Б) генерализованные клонические судороги; (В) генерализованные тонические судороги

Fig. 2. Selection of conditions for an experimental model of seizures in mice caused by intravenous administration of pentylenetetrazole. (A) clonic seizures; (Б) generalized clonic seizures; (В) generalized tonic seizures

Примечания: Стрелка вверх указывает на то, что соединение повышает порог судорог и оказывает противосудорожное действие. Диазепам (0,5 мг/кг) или его растворитель вводили внутрибрюшинно за 30 минут до введения PTZ. Данные представлены в виде среднего значения \pm SEM. Статистически значимые различия по сравнению с соответствующими условиями и диазепамом (0,5 мг/кг) согласно одностороннему ANOVA с *post-hoc* тестом Шидака: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns — not significant.

Notes: The up arrow indicates, that the compound increases the seizure threshold and has an anticonvulsant effect. Diazepam (0,5 mg/kg) or its solvent was administered intraperitoneally 30 minutes before PTZ administration. The data are presented as standard deviation \pm SEM. Statistically significant differences compared with the corresponding conditions and diazepam (0,5 mg/kg) according to a one-way ANOVA with Shidak's *post-hoc* test: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ns — not significant.

вий введения была выбрана длительность развития эффектов и, соответственно, дозы РИС, необходимые для развития регистрируемых эффектов.

Показано, что при одинаковой скорости введения (6 мкл/с) увеличение концентрации РИС с 0,2 до 0,4 % приводит к существенному повышению дозы, необходимой для возникновения судорог (для КП на 48,79 %, для ГКС на 36,38 %). Более концентрированный раствор РИС требует введения большей абсолютной дозы (в мг/кг) для достижения порогового уровня в мозге,

что, вероятно, связано с кинетикой распределения и достижения эффективной концентрации в области рецепторов. Сравнение групп при ГТС с одинаковой концентрацией (0,2 %), но разной скоростью (6 мкл/с и 12 мкл/с), показывает, что увеличение скорости введения также повышает пороговую дозу (на 7,37 % относительно 6 мкл/с), но этот эффект менее выражен, чем от изменения концентрации. При одинаковой концентрации (0,2 %) увеличение скорости инфузии с 6 мкл/с до 12 мкл/с приводит к резкому сокраще-

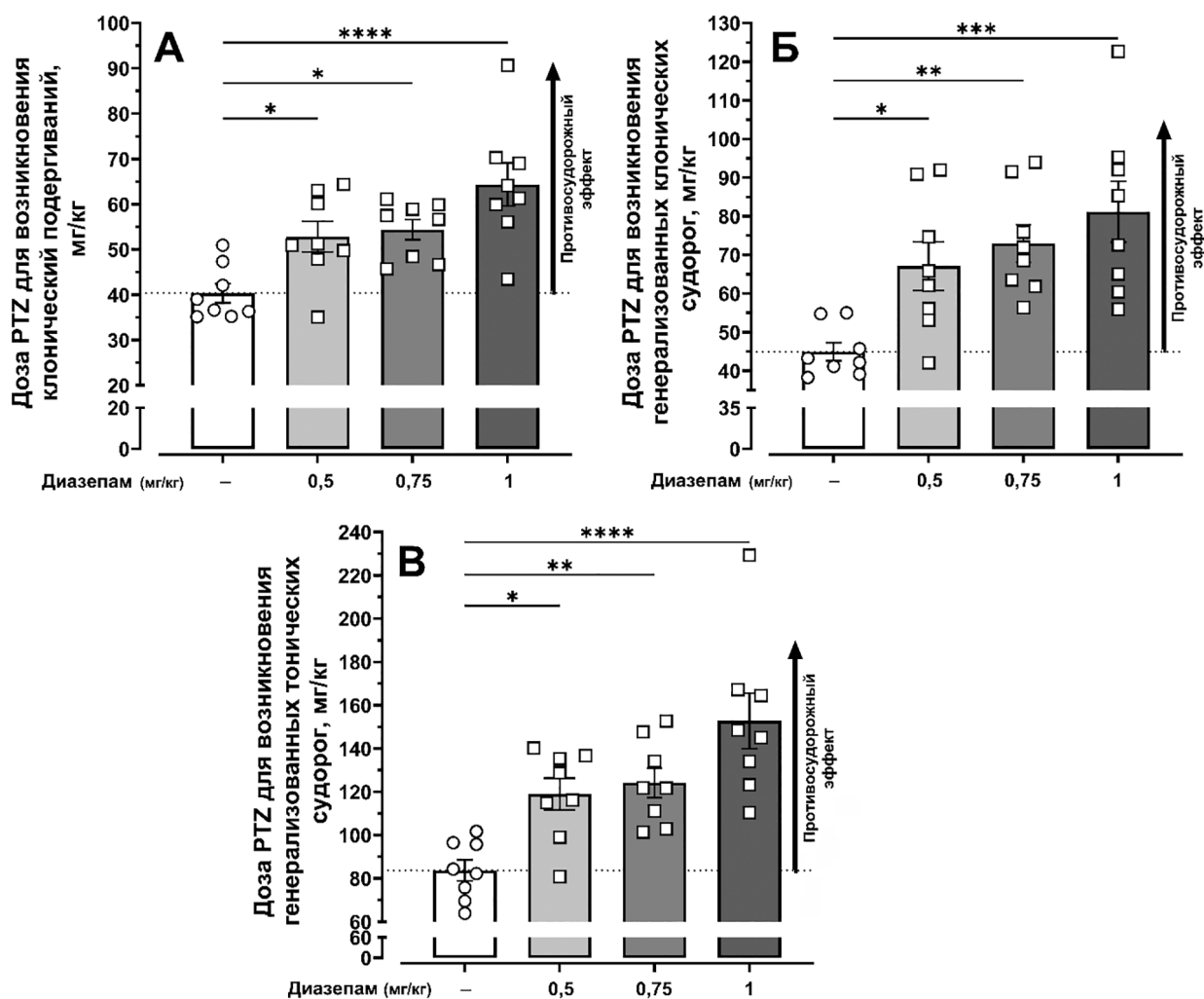


Рис. 3. Исследование противосудорожной активности диазепама на модели острых пентилентетразоловых судорог. (А) клонические судороги; (Б) генерализованные клонические судороги; (В) генерализованные тонические судороги

Fig. 3. Study of the anticonvulsant activity of diazepam on the model of acute pentylentetrazole seizures. (A) clonic seizures; (B) generalized clonic seizures; (B) generalized tonic seizures

Примечания: Стрелка вверх указывает на то, что соединение повышает порог судорог и оказывает противосудорожное действие. Диазепам (0,5; 0,75 и 1 мг/кг) или его растворитель вводили внутривенно за 30 минут до введения PTZ. Данные представлены в виде среднего значения \pm SEM. Статистически значимые различия по сравнению с контролем согласно одностороннему ANOVA с *post-hoc* тестом Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Notes: The up arrow indicates, that the compound increases the seizure threshold and has an anticonvulsant effect. Diazepam (0,5; 0,75 and 1 mg/kg) or its solvent was administered intraperitoneally 30 minutes before PTZ administration. The data are presented as standard deviation \pm SEM. Statistically significant differences compared with control according to a one-way ANOVA with Dunnett's *post-hoc* test: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

нию времени до развития всех стадий судорог, что соответствует общему увеличению концентрации конвульсанта в крови в два раза (КП на 43,31 %, ГКС на 37,27 %, ГТС на 43,65 %). При одинаковой скорости (6 мкл/с) увеличение концентрации с 0,2 до 0,4 % не приводит к однозначному изменению времени наступления эффекта. Однако пределы регистрации всех наблюдаемых судорожных эффектов в течение минуты позволяют обеспечивать точность и непре-

рывность внутривенного введения, а также возможность последующей фиксации как просудорожной, так и противосудорожной активности на данной модели (табл. 1). Таким образом, в последующих экспериментах на модели внутривенного введения PIC предполагаются параметры: концентрация PIC 0,4 %, скорость введения 6 мкл/с.

Предварительное введение диазепама в дозе 1 мг/кг в определённых экспериментальных условиях (0,4 %

Подбор условий для моделирования судорог при внутривенном введении пикротоксина

Table 1

Selection of conditions for seizures modeling with intravenous injection of picrotoxin

Группа	0,2 % PIC, 6 мкл/с	0,2 % PIC, 12 мкл/с	0,4 % PIC, 6 мкл/с	Диазепам 1 мг/кг 0,4 % PIC, 6 мкл/с
Доза PIC, вызывающая КП, мг/кг Среднее значение ± SEM	15,72 ± 0,76	16,51 ± 0,94	23,39 ± 1,55	24,75 ± 0,62 <i>p</i> = 0,39
Доза PIC, вызывающая ГКС, мг/кг Среднее значение ± SEM	23,31 ± 1,20	27,83 ± 1,42	31,79 ± 1,12	37,37 ± 1,62 ** <i>p</i> = 0,016
Доза PIC, вызывающая ГТС, мг/кг Среднее значение ± SEM	30,39 ± 2,69	32,63 ± 1,59	39,71 ± 1,04	50,45 ± 1,84 *** <i>p</i> = 0,0002
Время развития КП, с Среднее значение ± SEM	46,63 ± 2,01	25,50 ± 1,40	35,63 ± 1,99	38,80 ± 1,91 <i>p</i> = 0,27
Время развития ГКС, с Среднее значение ± SEM	68,75 ± 1,58	43,13 ± 2,45	48,50 ± 1,28	58,00 ± 1,83 *** <i>p</i> = 0,0009
Время развития ГТС, с Среднее значение ± SEM	89,40 ± 6,55	50,38 ± 2,30	60,75 ± 1,81	78,50 ± 2,71 **** <i>p</i> < 0,0001

Примечания: КП — клонические подергивания; ГКС — генерализованные клонические судороги; ГТС — генерализованные тонические судороги. Статистически значимые различия по сравнению с диазепамом (1 мг/кг) согласно Т-тесту: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001; *****p* < 0,0001.
Notes: КП — clonic seizures; ГКС — generalized clonic seizures; ГТС — generalized tonic seizures. Statistically significant differences compared with diazepam (1 mg/kg) according to the T-test: **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001; *****p* < 0.0001.

PIC со скоростью 6 мкл/с) при ГКС и ГТС оказывало значимый противосудорожный эффект (на 17,27 % для ГКС, *p* = 0,016; и на 27,05 % для ГТС, *p* = 0,0002, см. табл. 1) и замедляло прогрессирование судорожного приступа (на 19,59 % для ГТС, *p* = 0,0009; и на 28,21 % для ГТС, *p* < 0,0001, см. табл. 1), что указывало на релевантность условий данной модели и позволило её использовать для дальнейших экспериментов.

С целью подбора условий эксперимента тестировались концентрации ВИС 0,01–0,02 % и скорости внутривенного введения экспериментальным животным 6–12 мкл/с. В качестве параметра для выбора оптимальных условий введения была выбрана длительность развития эффектов и, соответственно, дозы ВИС, необходим для развития регистрируемых эффектов.

Показано, что при одинаковой скорости введения (6 мкл/с) увеличение концентрации ВИС с 0,01 до 0,02 % приводит к существенному снижению дозы, необходимой для возникновения судорог (для КП на 30,44 %, для ГКС на 30,59 %). Более концентрированный раствор ВИС требует введения меньшей абсолютной дозы (в мг/кг) для достижения порогового уровня в мозге, что указывает на более эффективное связывание с рецепторами при создании высокой локальной концентрации. Сравнение групп при ГТС с одинаковой концентрацией (0,01 %), но разной скоростью (6 мкл/с и 12 мкл/с), показывает, что увеличение скорости введения также снижает пороговую дозу (на 19,75 % относительно 6 мкл/с), причём этот эффект выражен значительно, чем на модели внутривенного введения PIC. При одинаковой концентрации (0,01 %) увеличение скорости инфузии с 6 мкл/с до 12 мкл/с

приводит к сокращению времени до развития всех стадий судорог (КП на 51,39 %, ГКС на 56,08 %, ГТС на 59,82 %). Аналогичный эффект наблюдался при увеличении концентрации с 0,01 до 0,02 % при одинаковой скорости 6 мкл/с (КП на 64,86 %, ГКС на 64,59 %, ГТС на 63,03 %). Сокращение времени развития судорог при использовании концентрации 0,02 % ВИС со скоростью 6 мкл/с делает данную комбинацию параметров оптимальной для создания релевантной и воспроизводимой экспериментальной модели. Таким образом, в последующих экспериментах на модели внутривенного введения ВИС предполагаются параметры: концентрация ВИС 0,02 %, скорость введения 6 мкл/с.

Предварительное введение диазепам в дозе 1 мг/кг в определённых экспериментальных условиях (0,02 % ВИС со скоростью 6 мкл/с) при КП, ГКС и ГТС оказывало значимый противосудорожный эффект (повышение пороговой дозы на 49,2 % для КП, на 42,50 % для ГКС, *p* = 0,012; и на 37,78 % для ГТС, *p* = 0,021) и замедляло прогрессирование судорожного приступа (увеличение времени развития на 45,06 % для КП, на 38,26 % для ГКС, *p* = 0,028; и на 36,85 % для ГТС, *p* = 0,034, табл. 2), что указывало на релевантность условий данной модели и позволило её использовать для дальнейших экспериментов.

Заключение / Conclusion

В результате проведённого исследования были успешно определены оптимальные условия для трёх экспериментальных моделей судорог, индуцированных внутривенным введением конвульсантов с различ-

Подбор условий для моделирования судорог при внутривенном введении бихукуллина

Table 2

Selection of conditions for seizures modeling with intravenous injection of bicuculline

Группа	0,01 % ВИС, 6 мкл/с	0,01 % ВИС, 12 мкл/с	0,02 % ВИС, 6 мкл/с	Диазепам 1 мг/кг 0,02 % ВИС, 6 мкл/с
Доза ВИС, вызывающая КП, мг/кг Среднее значение ± SEM	1,391 ± 0,056	1,352 ± 0,061	0,9678 ± 0,088	1,444 ± 0,101 ** <i>p</i> = 0,0028
Доза ВИС, вызывающая ГКС, мг/кг Среднее значение ± SEM	1,929 ± 0,127	1,685 ± 0,067	1,339 ± 0,092	1,908 ± 0,185 * <i>p</i> = 0,012
Доза ВИС, вызывающая ГТС, мг/кг Среднее значение ± SEM	2,785 ± 0,279	2,235 ± 0,100	2,049 ± 0,114	2,823 ± 0,292 * <i>p</i> = 0,021
Время развития КП, с Среднее значение ± SEM	84,11 ± 3,72	40,88 ± 1,85	29,56 ± 2,92	42,88 ± 2,37 ** <i>p</i> = 0,0033
Время развития ГКС, с Среднее значение ± SEM	116,4 ± 7,37	51,13 ± 2,59	41,22 ± 3,56	57,00 ± 5,60 * <i>p</i> = 0,028
Время развития ГТС, с Среднее значение ± SEM	168,3 ± 16,69	67,63 ± 3,06	62,22 ± 3,02	85,13 ± 9,87 * <i>p</i> = 0,034
<i>Примечания:</i> КП — клонические подергивания; ГКС — генерализованные клонические судороги; ГТС — генерализованные тонические судороги. Статистически значимые различия по сравнению с диазепамом (1 мг/кг) согласно Т-тесту: * <i>p</i> < 0,05; ** <i>p</i> < 0,01. <i>Notes:</i> КП — clonic seizures; ГКС — generalized clonic seizures; ГТС — generalized tonic seizures. Statistically significant differences compared with diazepam (1 mg/kg) according to the T-test: * <i>p</i> < 0.05; ** <i>p</i> < 0.01.				

ными механизмами действия — PTZ, ВИС и РС. Для каждой модели установлены оптимальные параметры введения, обеспечивающие воспроизводимость и чувствительность к противосудорожным препаратам. Релевантность моделей подтверждена демонстрацией дозозависимого противосудорожного эффекта

диазепама, который статистически значимо повышал судорожный порог и замедлял развитие приступа во всех моделях судорог. Полученные результаты создают надёжную экспериментальную базу для дальнейших исследований в области поиска новых противоэпилептических препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Шангин С. В. — проведение экспериментов, анализ и обработка полученных результатов, написание текста статьи; *Мариевский В. Е.* — проведение экспериментов, написание текста статьи; *Вахитова Ю. В.* — анализ полученных результатов, написание текста статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № FGFG-2025-0004.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Shangin SV — conducting experiments, processing the results obtained, writing article's text; *Marievskii VE* — conducting experiments, writing article's text; *Vakhitova YuV* — analysis of the data obtained, writing article's text.

Funding

This work was conducted under the government contracts of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025-0004).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шангин Станислав Владимирович — м. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: shangin_sv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1065-8899>
РИНЦ SPIN-код: 6105-1054

Мариевский Валентин Евгеньевич — м. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: marievskii_ve@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8946-2989>
РИНЦ SPIN-код: 2760-7297

Вахитова Юлия Венеровна — д. б. н., член-корр. РАН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: juvv73@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7062-8261>
РИНЦ SPIN-код: 1391-4533

Stanislav V. Shangin — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: shangin_sv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1065-8899>
RSCI SPIN code: 6105-1054

Valentin E. Marievskii — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: marievskii_ve@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8946-2989>
RSCI SPIN code: 2760-7297

Yulia V. Vakhitova — PhD, Dr. Sci. (Biology), RAS corresponding member, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: juvv73@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7062-8261>
RSCI SPIN code: 1391-4533

Список литературы / References

- van van Hugte EJH, Schubert D, Nadif Kasri N. Excitatory/inhibitory balance in epilepsies and neurodevelopmental disorders: Depolarizing γ -aminobutyric acid as a common mechanism. *Epilepsia*. 2023 Aug;64(8):1975-1990. doi: 10.1111/epi.17651.
- Zhai W, Yu Q, Wu H. The efficacy and safety of novel antiepileptic drugs in treatment of epilepsy of patients with brain tumors. *Front Neurol*. 2024 Mar 7;15:1344775. doi: 10.3389/fneur.2024.1344775.
- Appleton RE, Freeman A, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in children: a summary of the partial update of the 2012 NICE epilepsy guideline. *Arch Dis Child*. 2012 Dec;97(12):1073-6. doi: 10.1136/archdischild-2012-302822.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Griff and K, 2012 (In Russ.).]
- Shangin SV, Vakhitova YV, Litvinova SA, et al. Anticonvulsant Properties of Fabomotizole When Administered Separately and in Conjunction with Diazepam. *Pharm Chem J*. 2025;59:711-716. doi: 10.1007/s11094-025-03445-6.
- Voronin MV, Shangin SV, Litvinova SA, et al. Pharmacological Analysis of GABAA Receptor and Sigma1R Chaperone Interaction: Research Report I—Investigation of the Anxiolytic, Anticonvulsant and Hypnotic Effects of Allosteric GABAA Receptors' Ligands. *Int J Mol Sci*. 2023 May 31;24(11):9580. doi: 10.3390/ijms24119580.
- Socala K, Wlaż P. Acute seizure tests used in epilepsy research: Step-by-step protocol of the maximal electroshock seizure (MES) test, the maximal electroshock seizure threshold (MEST) test, and the pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure test in rodents. *Experimental and translational methods to screen drugs effective against seizures and epilepsy*. 2021;167:79-102. doi: 10.1007/978-1-0716-1254-5_5.

- Bukanova JV, Kondratenko RV, Solntseva EI. Positive allosteric modulators of GABAA receptor restore chloride current from blockade by competitive antagonists in a ligand-dependent manner. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022 Nov;224:106158. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106158.
- MacDonald RL, Rogers CJ, Twyman RE. Barbiturate regulation of kinetic properties of the GABAA receptor channel of mouse spinal neurones in culture. *J Physiol*. 1989 Oct;417:483-500. doi: 10.1113/jphysiol.1989.sp017814.
- Cully M. GABAA receptor structures solved. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Feb;18(2):98. doi: 10.1038/d41573-019-00002-1.
- Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021 Aug 21;19(1):123. doi: 10.1186/s43141-021-00224-0.
- Pressly B, Vasylyeva N, Barnych B, et al. Comparison of the toxicokinetics of the convulsants picrotoxinin and tetramethylenedisulfotetramine (TETS) in mice. *Arch Toxicol*. 2020 Jun;94(6):1995-2007. doi: 10.1007/s00204-020-02728-z.
- Seutin V, Scuvée-Moreau J, Dresse A. Evidence for a non-GABAergic action of quaternary salts of bicuculline on dopaminergic neurones. *Neuropharmacology*. 1997 Nov-Dec;36(11-12):1653-7. doi: 10.1016/s0028-3908(97)00147-0.
- Hoyberghs J, Bars C, Ayuso M, et al. DMSO Concentrations up to 1 % are Safe to be Used in the Zebrafish Embryo Developmental Toxicity Assay. *Front Toxicol*. 2021 Dec 21;3:804033. doi: 10.3389/ftox.2021.804033.
- Bastami Z, Soltanpour S, Panahi-Azar V, Jouyban A. Solubility of clonazepam and diazepam in binary and ternary mixtures of polyethylene glycols 400 or 600, propylene glycol and water at 298.2 K—experimental data and modeling. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2014;79(4):445-56 doi: 10.2298/JSC121212079B.
- van Eenige R, Verhave PS, Koemans PJ, et al. RandoMice, a novel, user-friendly randomization tool in animal research. *PLoS One*. 2020 Aug 5; 5(8):e0237096. doi: 10.1371/journal.pone.0237096.

17. Hedrich H, Bullock G. The Laboratory Mouse: Part of the Handbook of Experimental Animals By Contributor: *Academic Press*; 2004. ISBN 0-12-336425-6
18. Greenfield EA. Sampling and Preparation of Mouse and Rat Serum. *Cold Spring Harb Protoc.* 2017 Nov 1;2017(11):pdb.prot100271. doi: 10.1101/pdb.prot100271
19. Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. PTZ-induced seizures in mice require a revised Racine scale. *Epilepsy Behav.* 2019 Jun;95:51-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.02.029.
20. Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models *in vivo*. *Behav Brain Res.* 2017 Jun 15;328:13-18. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.008.
21. Bernardi G, Marciani MG, Morucutti C, Giacomini P. The action of picrotoxin and bicuculline on rat caudate neurons inhibited by GABA. *Brain Res.* 1976 Feb 6;102(2):379-84. doi: 10.1016/0006-8993(76)90896-9
22. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., Маевский Е.И. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012; Глава 61:889-929. [Sergienko VI, Bondareva IB, Maevsky EI. Guidelines for Statistical Analysis of Preclinical Drug Research Results. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012; Chapter 61:889-929. (In Russ.)].
23. Löscher W, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices. *Epilepsy Res.* 1991 May-Jun;9(1):1-10. doi: 10.1016/0920-1211(91)90041-d.
24. Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, et al. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2004 Feb;58(2-3):167-74. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2004.02.002.



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 дешево 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 прекодиционирования [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 ₂ 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 ₂ 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 PMEFIG

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 parenхиматозных 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



Ишемический инсульт и кардиоваскулярная коморбидность

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Ганьшина Т. С., Гладышева Н. А., Шойбонов Б. Б.,
Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

В обзоре представлены данные распространённости и коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются факторами риска развития острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК) или инфаркта миокарда (ИМ) и рисками неблагоприятного исхода. ССЗ имеют различные маркеры церебральных поражений, проявляющиеся снижением когнитивных функций вплоть до развития деменции. Основным патогенетическим механизмом развития ОНМК, связанным с ССЗ, является снижение церебрального кровотока, уменьшение плотности микроциркуляторной сети, т. е. развитие цереброваскулярной недостаточности. У большинства пациентов с церебральными поражениями вследствие перенесённого ОНМК выявляется сопутствующая кардиальная патология, влияющая на течение постинсультного периода и выживаемость больных. В свою очередь, перенесённое ОНМК вызывает кардиальные осложнения и/или появление вновь диагностированных ССЗ вследствие нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, а также гемодинамических механизмов.

Ключевые слова: инсульт; ОНМК; инфаркт миокарда; сердечно-сосудистые заболевания; кардиоваскулярная коморбидность

Для цитирования:

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Ганьшина Т. С., Гладышева Н. А., Шойбонов Б. Б., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л. Ишемический инсульт и кардиоваскулярная коморбидность. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):46–58. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-46-58>. EDN: VCZMBG
Поступила: 05.11.2025. **В доработанном виде:** 07.12.2025. **Принята к печати:** 25.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Ischemic stroke and cardiovascular comorbidity

Svetlana A. Litvinova, Tatiana A. Voronina, Tamara S. Ganshina, Natalia A. Gladysheva, Batozhab B. Shoibonov, Marina B. Vititnova,
Sergey A. Kryzhanovskii, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

This review presents data on the prevalence and comorbidities of cardiovascular diseases (CVDs), which are risk factors for the development of acute cerebrovascular accident (ACVA) or myocardial infarction (MI) and the risk of adverse outcomes. CVDs have various markers of cerebral damage, it's manifested by cognitive decline and down to the development of dementia. The primary pathogenetic mechanism for the development of stroke-associated cardiovascular disease is decreasing cerebral blood flow and microcirculatory network density, i.e. the development of cerebrovascular insufficiency. Most patients with cerebral lesions following stroke have concomitant cardiac pathology, which impacts the post-stroke period and patient survival. In turn, stroke causes cardiac complications and/or the development of newly diagnosed cardiovascular diseases due to impaired autonomic regulation of the cardiovascular system and hemodynamic mechanisms.

Keywords: stroke; ACVA; myocardial infarction; cardiovascular diseases; cardiovascular comorbidity

For citations:

Litvinova SA, Voronina TA, Ganshina TS, Gladysheva NA, Shoibonov BB, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA, Dorofeev VL. Ischemic stroke and cardiovascular comorbidity. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2025;(4):46–58. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-46-58>. EDN: VCZMBG

Received: 05.11.2025. **Revision received:** 07.12.2025. **Accepted:** 25.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, являются основной причиной смертности и одной из основных причин инвалидизации. Согласно результатам систематического метаанализа “Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019”, оценившего глобальную, региональную и

национальную заболеваемость и летальность от ССЗ в 204 странах мира за период 1990–2019 год, число ССЗ в мире практически удвоилось с 271 до 523 млн, а летальность от ССЗ возросла с 12,1 до 18,6 млн случаев в год. Как следует из материалов этого анализа, за десятилетия, предшествующие 2019 году, число людей, умерших от ССЗ, увеличилось на 53 %, при этом на ИБС и инсульт приходилось почти 50 и 35 % смертей соответственно [1].

Количество лет жизни, скорректированное по нетрудоспособности (DALY), и количество потерянных лет жизни также значительно выросли, а количество лет, прожитых с инвалидностью, удвоилось — с 17,7 до 34,4 млн случаев. Общее число DALY, вызванных ИБС и инсультом, также увеличилось за этот период на $\approx 15\%$ [1].

В Европе от ССЗ ежегодно умирает около 4 млн человек, что составляет примерно 45 % от общей летальности, при этом на ИБС и инсульты приходится 44 и 25 % смертей соответственно [2].

По данным Ростстата, от ССЗ в 2022 г. умерло 43,8 % населения от общей доли смертности [3], 12,8 % из которых умерло от инфаркта миокарда (ИМ) и 22 % — от инсульта. И хотя доля лиц, умерших от ССЗ снизилась (в 2019 году она составляла 46,8 %), тем не менее в РФ, так же как и в мире, ССЗ занимают первое место в структуре смертности [4].

Одним из ведущих факторов риска развития жизнеугрожающих, в том числе фатальных, осложнений ССЗ является коморбидность [5]. Так, например, в систематическом анализе, проведённом «Шведским регистром инсультов» (Riksstroke), оценивали отсроченный риск возникновения неблагоприятных исходов, таких как выраженная инвалидизация (по модифицированной шкале Рэнкина ($mRS \geq 3$)) или летальность, в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, преимущественно ССЗ [6]. Анализ включил в себя 11 775 историй болезни пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровотока (ОНМК). Было показано, что через 12 месяцев после перенесённого ОНМК неблагоприятный исход в группе пациентов без сопутствующих заболеваний составил 24,8 %, в группе с низкой коморбидностью — 34,7 %, в группе с умеренной коморбидностью — 45,2 %, а в группе с высокой коморбидностью — 59,4 %. Через пять лет эти показатели составили 37,7; 50,3; 64,3 и 81,7 % соответственно. В ретроспективном исследовании, проведённом в многопрофильном стационаре (РЕКВАЗА-ФП, Тула), с участием 1159 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) было показано, что за 10 лет после выписки умерло 43,9 %. При этом частота смертельных исходов была наиболее высокой в группах пациентов перенёсших ОНМК (55,1 %) и ИМ (52,9 %), а также страдающих постоянной формой ФП (51,4 %) [7]. По данным медицинских регистров (12 регистров ССЗ), созданных под руководством НМИЦ ТПМ Минздрава России, доля лиц, перенёсших ИМ и ОНМК, составляет около 20 %. За 10 лет смертность таких пациентов (госпитализированных) достигает 69 %, тогда как летальность пациентов, перенёсших только ИМ или ОНМК, составляет соответственно 46,4 и 47 %. [8]. Наиболее частой причиной смерти у пациентов, перенёсших ОНМК (Регистры СОФИТ и ТАНДЕМ), является ИБС (24,7–28,5 %), второй причиной — повторный ОНМК (17,7–21,5 %) [7].

Следует подчеркнуть, что, как правило, инсульт в большинстве случаев является более поздним звеном сердечно-сосудистого континуума, поэтому доля случаев сочетания ИБС и перенесённого ОНМК больше среди постинсультных пациентов, чем таковая среди пациентов с ИБС.

Коморбидность ССЗ, мультиморбидность / Comorbidity of cardiovascular diseases, multimorbidity

Согласно современным представлениям наличие коморбидности ССЗ повышает риск развития инсульта [9, 10]. Структура сердечно-сосудистых осложнений у больных с ишемическим инсультом (ИИ) (529 пациентов в исследовании) включает различные ССЗ, такие как АГ (95 %), стенокардию (74 %), стенокардию и ФП (34,5 %), ИМ (23 %), стенокардию с ФП и СД (9 %) [11, 12]. В крупном когортном проспективном исследовании REGARDS, включившем в себя 28 253 пациентов, было показано, что сама по себе ФП не увеличивает риск развития инсульта, но значительно увеличивает при наличии ССЗ коморбидности [13, 14]. Например, в исследовании с участием 3169 пациентов с ФП, включённых в 5 регистров ФП (5 регионов РФ), была выявлена высокая коморбидность с АГ (90,5 %), ИБС (78,8 %), ХСН (81,1 %), ИМ и ОНМК (по 22,2 %), а также мультиморбидность с сахарным диабетом (СД 19,8 %), болезнями органов дыхания (17,7 %), хронической болезнью почек (23,3 %), анемией (6,3 %), болезнями органов пищеварения (35,8 %), ожирением (6,8 %) [15]. ОНМК при ФП развивается вследствие кардиогенной эмболии крупной мозговой артерии, поэтому является более тяжёлой в сравнении с ОНМК, возникшим по некардиальным причинам [16]. Наиболее частыми вариантами кардиоваскулярной коморбидности при ХСН являются её сочетания с АГ, ИБС, ФП и ОНМК. Лишь у небольшой части пациентов, как правило более молодого возраста, ХСН обусловлена наличием пороков сердца, различных кардиомиопатий, миокардитов и некоторых других заболеваний. Также не малый вклад в развитие инсульта вносят и заболевания мелких сосудов головного мозга (CSVD), приводящие к развитию церебральных микрокровоизлияний, атрофии мозга, увеличению периваскулярных пространств и др. [17]. Показано, что CSVD являются причиной 25 % инсультов. Распространённость заболевания увеличивается с возрастом: от 5 % у людей в возрасте 50 лет до почти 100 % у людей старше 90 лет [18]. У пациентов, участвующих во Фрамингемском исследовании сердца (Framingham Heart Study, FHS), которое было начато в 1948 году с набора первоначальной когорты (1 поколение) и продолжено на их потомках (2 и 3 поколение), было показано, что у многих пациентов с распространёнными ССЗ, включая ФП, выявлялись маркеры CSVD, особенно часто церебральные

микровоизлияния. При этом наиболее сильная корреляционная связь с маркерами CSVD наблюдалась у участников с ХСН. Корреляционная связь между ФП и церебральными микровоизлияниями наблюдалась как у пациентов, перенёсших инсульт, так и у пациентов без инсульта [19, 20].

Помимо коморбидности ССЗ не малую роль в инициации инсультов играет и мультиморбидность. По разным оценкам, распространённость соматической мультиморбидности у пациентов с инсультом колеблется в пределах от 43 до 94 %, а у людей старше 66 лет достигает 99 % [21]. В ретроспективном когортном исследовании, включившем в себя 29 673 пациентов было показано, что только у 1 % из них не было сопутствующих заболеваний, тогда как у 65,8 % был диагностирован артрит, а у 20 % и более — хроническая обструктивная болезнь лёгких, воспалительные заболевания кишечника и деменция [22]. Также продемонстрирована независимая роль мультиморбидности в отрицательных исходах после перенесённого инсульта. Так, анализ историй болезни 201 691 больных ≥ 18 лет, перенёсших инсульт любой этиологии, а также субарахноидальное или интрацеребральное кровоизлияние, показал, что мультиморбидность (в основном за счёт онкологических заболеваний, выраженной почечной или печёночной недостаточности) увеличивала показатели смертности в большей степени, чем отдельные заболевания, вместе взятые [23].

Нарушение мозгового кровообращения, ишемический каскад / Cerebrovascular accident, ischemic cascade

Патофизиология инсульта сложна и включает в себя множество взаимосвязанных процессов, в том числе нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), энергетический сбой, нарушение ионного гомеостаза клеток, ацидоз, повышение уровня внутриклеточного кальция, эксайтотоксичность, токсичность, опосредованную свободными радикалами и продуктами распада арахидоновой кислоты, цитотоксичность, инициируемую цитокинами, активацию глиальных клеток и системы комплемента, инфильтрацию лейкоцитами очага поражения и т. д. Это взаимосвязанные и скоординированные процессы приводят к развитию ишемического некроза, возникающему в наиболее поражённых областях ишемического очага.

В первые нескольких минут от момента начала ишемии клетки, расположенные в центральной части очага поражения, т. е. зоне, в которой наблюдается наиболее резкое снижение кровотока, получают необратимые повреждения и впоследствии подвергаются некротической гибели. Эта центральная часть очага ишемии окружена зоной менее повреждённой ткани, которая функционально неактивна из-за снижения

кровотока, но в то же время остаётся метаболически активной [24]. Очаговая гипоперфузия, развившаяся вследствие ОНМК, ограничивает доставку необходимых субстратов и приводит к сбою нормального процесса выработки аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках головного мозга, при этом в области снижения кровоснабжения потребление АТФ продолжается, несмотря на недостаточный синтез. Это незамедлительно ведёт к дисфункции энергозависимых ионно-транспортных насосов и деполяризации нейронов и глии. Анаэробный гликолиз и накопление лактата являются возможной причиной вторичного повреждения, приводящего к расширению зоны инсульта и плохому исходу, особенно при корковом инсульте [25]. Повреждение эндотелия уменьшает выброс оксида азота и простаглицина и может вызывать выработку эндотелина-1. Эти процессы приводят к повышению тонуса сосудов и ухудшают кровоток в области инфаркта головного мозга и коллатеральных сосудов, тем самым усиливая ишемическое повреждение. Свободные радикалы запускают в митохондриях процесс ингибирования механизмов транспорта электронов, приводящих к избыточной продукции супероксидов. Через ксантинооксидазу генерируется супероксид ($O_2\cdot$) из которого образуется перекись водорода (H_2O_2). В свою очередь, перекись водорода является источником гидроксильного радикала ($OH\cdot$). Свободные радикалы являются сильными церебральными вазодилататорами благодаря взаимодействию между оксидом азота и супероксидом, изменяют сосудистую реактивность в отношении CO_2 , вызывая вазоконстрикцию вместо вазодилатации [26].

При ОНМК нарушается целостность ГЭБ, что приводит к накоплению брадикинина, фактора роста эндотелия сосудов, тромбина, матриксных металлопротеиназ (ММП) и других протеазных активаторов [27, 28]. Ранним фактором повреждения ГЭБ является окислительный стресс и последующее высвобождение ММП-9 нейронами, глией и эндотелиальными клетками, разрушающей коллаген эндотелиальной базальной пластинки [28]. Нарушение проницаемости ГЭБ позволяет компонентам крови попасть в паренхиму головного мозга. В течение 4–6 ч после начала ишемии циркулирующие лейкоциты прилипают к стенкам сосудов и мигрируют в мозг с последующим высвобождением большого количества провоспалительных медиаторов и вторичным повреждением ткани в ишемической полутени [29]. У крыс уже через 8 часов после 15-минутной билатеральной окклюзии сонных артерий гибнет большое количество нейронов в стриатуме, что обусловлено «реперфузионной» дезагрегацией полирибосом, окислительным повреждением полиненасыщенных жирных кислот плазматической мембраны и аппарата Гольджи [30]. Через 24–72 ч после инсульта наступает вторая фаза тяжёлого повреждения ГЭБ. Эта фаза является более сложной и приводит к большему повреждению ткани

посредством инфильтрации лейкоцитов и заметном высвобождении ММР-9 из нейтрофилов, мигрировавших в ишемизированный мозг [31]. В церебральной микрососудистой сети адгезия лейкоцитов на эндотелиальных клетках вызывает постишемический воспалительный ответ и способствует явлению «без рефлюкса», т. е. закупоривает нижележащее микрососудистое русло после реперфузии. Это связано с внешней компрессией, вызванной отёком эндотелия и внутрисосудистой обструкцией, что является результатом локальной активации лейкоцитов, тромбоцитов и коагуляции [30]. Гибель нейронов в результате окклюзии церебральных сосудов, как правило, развивается по механизму переходящей митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, МРТР), так называемого контролируемого некроза — специфической формы некроза, зависящей от величины митохондриального мембранного потенциала и высвобождения циклофилина D [32]. МРТР-контролируемый некроз — это тип клеточной гибели, инициируемый специфическими нарушениями внутриклеточного микроокружения, такими как сильный окислительный стресс и цитозольная перегрузка ионами Ca^{2+} . На биохимическом уровне МРТР-контролируемый некроз, предположительно, связан с открытием митохондриальной поры переходной проницаемости — супрамолекулярного комплекса, собранного на стыках между внутренней и наружной митохондриальными мембранами, приводящей к высвобождению в некротическом очаге циклофилина D из митохондрий [33]. Значимая роль циклофилина D в некротической гибели клеток была подтверждена в ряде экспериментальных *in vivo* исследованиях. Так, было показано, что превентивное введение ингибиторов циклофилина D (циклоспорина А, санглиферин А и JW47) подавляло развитие некротических процессов, обусловленных формированием митохондриальной поры переходной проницаемости, а также уменьшало степень клеточного повреждения, опосредованного окислительным стрессом и глутаматно-кальциевой перегрузкой [34]. Стоит отметить, что гибель нейронов в результате ишемии может протекать и по другим некротическим механизмам, включая некроптоз, пироптоз, ферроптоз [35].

Влияние ССЗ на церебральный кровоток и развитие церебральных поражений / The impact of cardiovascular disease on cerebral blood flow and the development of cerebral lesions

Церебральный кровоток (ЦК) находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению мозговых сосудов. Хроническое повышение АД вызывает адаптивные и дегенеративные структурные измене-

ния в стенке резистивных артерий, чем объясняется главная особенность мозгового кровообращения у больных с АГ — повышенное цереброваскулярное сопротивление, которое обуславливает снижение церебральной перфузии (cerebral blood flow, CBF). Гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга возникают в условиях хронической гипоперфузии мозга, когда истощаются механизмы компенсации и становится недостаточным энергетическое обеспечение мозга. Лица с АГ 1–2-й степени, даже с относительно небольшой длительностью заболевания, имеют также когнитивные нарушения, сниженное CBF и гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга [36], что может привести впоследствии к ишемии и формированию лакунарных инфарктов. Гибель клеток на фоне апоптоза будет способствовать уменьшению плотности капиллярной сети (количество перфузируемых капилляров на единицу объёма ткани) во многих системах органов, в том числе в головном мозге [36]. Таким образом, важными факторами снижения CBF является уменьшение плотности микроциркуляторной сети в областях головного мозга и изменение структуры оставшихся функционирующих капилляров. Снижение плотности капиллярной сети является одним из патогенетических факторов, лежащих в основе развития ХСН, что связано с системной микрососудистой патологией и ухудшением мозгового кровообращения на 14–30 % [37]. Причины снижения плотности капиллярной сети при ХСН включают множество факторов, таких как подавление ангиогенеза, повышенный тонус сосудов, (вследствие активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем), повреждение эндотелия сосудов (из-за накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса), снижение CBF (вследствие сниженной сократительной способности сердца), нарушение энергетического обмена, локальное и системное хроническое воспаление (из-за активации микроглии), метаболические нарушения (лактоацидоз и гиперосмолярность), капиллярный стаз и склонность к тромбообразованию, нарушение регуляции сосудистого тонуса (барорецепторы и β -адренорецепторы), способное вызвать срыв ауторегуляции мозгового кровотока. При ХСН отмечаются морфологические изменения ткани головного мозга, такие как уменьшение толщины серого вещества и снижение коэффициента диффузии воды в белом веществе, что также вызывает ухудшение микроциркуляции и структурные изменения капиллярной сети [38]. Все перечисленные факторы последствий хронической гипоперфузии у пациентов с ХСН могут спровоцировать ишемический инсульт (ИИ) и являются патогенетическими звеньями в развитии цереброваскулярной недостаточности и когнитивных нарушений. У пациентов с ХСН выявлена связь между воспалением (по повышению уровня С-реактивного белка, СРБ), снижением фракции выброса (ФВ) ле-

вого желудочка (ЛЖ) и развитием инсульта. Однако даже с сохранённой ФВ у пациентов с ХСН остаётся повышенный риск развития ИИ [39], а у лиц с ХСН и ФП наблюдается более высокая годовая частота инсультов и транзиторных ишемических атак [40]. С помощью многомерного статистического анализа рассчитаны предельная точка ФВ ЛЖ и относительный риск развития повторного инсульта: при ФВ ЛЖ менее 51 % риск увеличивается в 3,3 раза [41].

ИБС также сопровождается редукцией ЦК вследствие нарушений сократимости ЛЖ и снижения сердечного выброса и ассоциируется с ухудшением когнитивных способностей. Способствует когнитивной дисфункции при ИБС и диастолическая сердечная недостаточность, которая на фоне активации нейроэндокринных и системных процессов приводит к дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилатирующих медиаторов, вторичному повышению общего периферического сопротивления и дальнейшему нарушению сократимости миокарда [42].

У пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) снижение сердечного выброса вследствие снижения сократительной функции, застоя крови в сердце и тромбообразования часто приводит к кардиоэмболическому инсульту [43]. Смена гипертрофии и дилатации приводит к недостаточности клапанов сердца (митрального и трикуспидального), которая повышает вероятность образования тромбов. Ремоделирование миокарда при ДКМП, расширение полостей предсердий и желудочков приводит к систолической дисфункции и застою крови, что создаёт условие для активации фактов свёртывания и агрегации тромбоцитов. Кроме того, растяжение сердечных камер провоцирует отёк субэндотелиального слоя, деградацию эндотелиальных клеток и их отслоение, эти участки эндокарда активируют адгезию тромбоцитов и запускают коагуляционный каскад [44]. У пациентов с ДКМП часто наблюдается гиперкоагуляция, подтверждаемая ростом D-димеров. Таким образом, дилатация создаёт сочетание замедления кровотока, повреждения эндотелия и гиперкоагуляцию, что приводит к формированию пристеночных тромбов у 60 % больных с кардиомиопатией [45]. Части тромботических масс отрываются и через аорту попадают в сонные и мозговые артерии. В большинстве случаев поражаются ветви средней мозговой артерии. Опасны как крупные эмболы, так и мелкие тромбы, так как они вызывают обширное поражение мозга при попадании в артерии вертебробазиллярной системы.

Диастолическая дисфункция сердца возникает при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), распространённость которой, согласно данным эпидемиологических исследований, проведённых в разных частях мира, составляет 1:500 в общей популяции. Осложнённое течение ГКМП проявляется в виде ФП, ассоциированных с ХСН различной степени выраженности и повышенным риском тромбоэмболических

осложнений, включая инсульт, стенокардию, ишемию миокарда, которая может развиваться до ИМ 2 типа.

Таким образом, пациенты с ССЗ в зависимости от коморбидности имеют различные маркеры церебральных поражений, которые могут проявляться снижением когнитивных функций или развитием деменции, а также имеют повышенный риск развития ОНМК.

Влияние церебральных поражений на развитие ССЗ / The influence of cerebral lesions on the development of cardiovascular diseases

Церебральные поражения (ОНМК) оказывают значительное влияние на сердечную деятельность через нейрогенные и гемодинамические механизмы. Почти у всех обследованных лиц с острой ишемией мозга наблюдается увеличение содержания в плазме крови норадреналина (в 2,4 раза) и адреналина (в 2 раза). Особенно высокие концентрации катехоламинов отмечаются в течение первых 3 суток ОНМК [46]. Выявлены корреляции между очень высоким содержанием в крови катехоламинов и выраженностью отклонений на ЭКГ, например, при развитии кардиомиопатий (КМП). Нейрогенные (адренергические) КМП проявляются в клинике в виде острого воздействия катехоламинов на миокард и в виде норадреналин-дефицитного состояния миокарда. ОНМК может спровоцировать кардиомиопатию такоубо (стресс-индуцированную), характеризующуюся временной дисфункцией ЛЖ. При этом наблюдается снижение ударного объёма и сердечного выброса, возможна ФП и развитие безболевой ишемии миокарда [47]. Нейрогенные повреждения миокарда или цереброкardiaльный синдром (ЦКС) при ЭКГ измерениях обнаруживается у 60–70 % пациентов с ОНМК (в 51 % случаев при ишемическом инсульте и в 78 % случаев при геморрагическом инсульте), что определяется по изменению ST-T сегмента (выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца T, его уширение и/или инверсия, подъём или депрессия сегмента ST) и удлинению интервала QT и QTU [46, 47]. У пациентов, перенёвших ОНМК и не имеющих первичной болезни сердца, также обнаруживаются различной степени выраженности изменения зубца T (30–35 % случаев) и сегмента ST, а также удлинение интервала QT или QTU (37–45 %).

Ключевым риском развития кардиальных осложнений при церебральных поражениях служит вегетативная дисрегуляция [48]. Нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы влияет и на выживаемость после инсульта [49], так как нарушается работа сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга, объединяющего парасимпатический, симпатический и сосудодвигательные центры [50, 51]. Дисфункция афферентных (нервных волокон) и эфферентных путей (ганглиев сердца) вегетативной

нервной системы приводит к ослаблению или искажению передачи сигналов из ЦНС к синусному узлу сердца, что проявляется снижением вариабельности сердечного ритма (ВСР), повышением риска фатальных аритмий и риском внезапной смерти. Выявлена прямая связь между суммарной вегетативной активностью (standard deviation of the mean of qualified NN-interval, SDNN) и тяжестью неврологического дефицита в начале и по окончании острого периода инсульта. Установлено, что риск возникновения инсульта коррелирует с низкими показателями SDNN ночью. При различных подтипах ИИ отмечается снижение всех показателей ВСР в острейшем и остром периоде, обусловленное поражением определённых мозговых структур. Наибольшее снижение ВСР возникает при правосторонней локализации церебрального поражения, самые низкие значения ВСР регистрируются при вовлечении в патологический очаг правого островка. Наиболее информативными критериями ВСР, которые с вероятностью 70–82 % ассоциируются с высоким риском летального исхода при ОНМК, являются $SDNN < 60$ мс, $SDANN < 45$ мс, $rMSSD < 15$ мс [52]. У пациентов с большим объёмом поражения мозга, более 100 см², наблюдается значительное снижение ВСР и снижение спектра мощности низких и высоких частот. Спектральные показатели ВСР снижаются пропорционально размеру очага церебрального повреждения. Показано, что у умерших впоследствии больных с инсультом при исследовании их на 1–3 сутки было критическое снижение ВСР [50]. Встречается и увеличение ВСР в отрой фазе инсульта при большом объёме поражения мозга, что указывает на одновременную активацию симпатической и парасимпатической нервной системы вследствие или повреждения кардиоингибиторных нейронов продолговатого мозга и нарушения связи с модуляторными структурами (гипоталамус, кора островка) и/или адаптационными компенсаторными реакциями усиления вегетативных систем, что свидетельствует о слабости вегетативной регуляции.

Среди нарушений ритма сердца, возникающих после ОНМК вследствие нарушений вегетативной регуляции и снижения ВСР, наиболее часто встречаются ФП, суправентрикулярная тахикардия, желудочковые и наджелудочковые аритмии, которые коррелируют с тяжестью инсульта [53], переходящие атриовентрикулярные блокады и блокады ножек пучка Гиса, а также дистрофии миокарда, переходящие в острый инфаркт миокарда (ОИМ). В свою очередь нарушения сердечного ритма в условиях нарушенной ауторегуляции ЦК негативно влияют на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии. Даже умеренное транзиторное кардиогенное падение АД дополнительно ухудшает кровоснабжение периинфарктной зоны. Различной степени снижение ЦК могут вызвать аритмии, такие как суправентрикулярная экстрасистолия, продолжительные суправентрикулярные пароксизмальные

тахикардии, желудочковая экстрасистолия и особенно желудочковая пароксизмальная тахикардия [37, 54]. Нарушения сердечного ритма наиболее часто встречаются при правополушарном поражении [55]. При этом ведущее влияние на сердечно-сосудистую автономную регуляцию оказывают кора островка, миндалярная область, латеральные ядра гипоталамуса [56]. Известно, что у человека стимуляция коры правого островка связана с развитием тахикардии, а коры левого островка — с брадикардией [57]. Островковая зона — одна из ключевых зон оси «мозг—сердце». Поражение островковой зоны часто ассоциировано с возникновением аритмий и изменений на ЭКГ и может повышать риск неблагоприятного исхода. Большой объём поражения островковой доли (типы 2 и 3) связан со значительным снижением активности автономной модуляции сердечного ритма. Островковая зона является зоной начала эпилептических приступов. При вовлечении в эпилептическую активность гиппокампа и островка возникает асистолия. При стимуляции островковой коры у пациентов с эпилепсией возникает брадикардия и снижение АД, а при стимуляции правой островковой коры чаще возникает тахикардия и повышение АД.

Изолированный инсульт в островковой зоне встречается в 2,6 % случаев ишемического инсульта и в 33,3 % случаев кардиоэмболического подтипа инсульта. У пациентов с изолированным инсультом в островковой зоне могут впервые развиваться такие ССЗ, как ФП (в 26,7 % случаев) и другие аритмии (в 53,3 % случаев). При этом частыми кардиологическими проявлениями являются замедления проведения миокарда и ФП в анамнезе. У пациентов с инсультом в левой островковой коре преобладает симпатическая активность (низкочастотная модуляция сердечного ритма и снижена парасимпатическая активность (высокочастотная модуляция сердечного ритма) [58]. При ишемическом инсульте в стволе головного мозга наблюдаются брадикардия, синдром тахи/бради, распространённая ишемия миокарда (вплоть до некроза), что является плохим прогностическим признаком.

Одновременное (синхронно) или последовательное развитие ОНМК и ИМ, так называемый кардиocereбральный инфаркт, встречается не часто (0,009–0,29 % всех случаев ИМ), при этом имеет высокую летальность — до 59,5 % в течение 3 месяцев [59]. Наиболее часто поражается бассейн средней мозговой артерии справа — в 19,1 % случаев [59]. Причинами развития кардиocereбрального инфаркта являются: кардиогенный шок, гипотензия, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) (37,2 %), мультифокальный атеросклероз (34 %), ФП (25,5 %), тромбоз ЛЖ (21,3 %), диссекция аорты (4,3 %), злокачественные новообразования (2,1 %), открытое овальное окно с парадоксальной эмболией (1,1 %) и новая коронавирусная инфекция Covid-19 (6,4 %) [59].

Таким образом, у большинства пациентов с церебральными поражениями выявляется сопутствующая кардиальная патология, которая может влиять на течение постинсультного периода и выживаемость больных, а вследствие дисрегуляции вегетативной нервной системы и развития цереброкордиального синдрома повышается риск появления впервые диагностированных кардиальных осложнений.

Лечение ишемического инсульта, что нового / Treatment of ischemic stroke, what's new

За 30 лет доклинических исследований инсульта было выявлено более 100 успешных молекул, снижающих гибель нейронов, однако ни один препарат, основанный на этих достижениях, ещё не был успешно внедрён в клиническую практику лечения инсульта [60]. Неудача переноса доклинических результатов в клинику связана со многими факторами, включая проблемы моделирования без учёта мультитаргентности заболевания, отсутствие моделирования сопутствующих (коморбидных) заболеваний, сложность и изменчивость самого заболевания человеческого мозга и видовые различия. Кроме того, зачастую выраженность эффекта препаратов и молекул с нейропротективными свойствами в моделях постоянной ишемии оказывается значительно ниже, чем в моделях транзиторной ишемии [61].

Постоянные неудачи в поиске эффективных нейропротективных средств снизили энтузиазм фармацевтических компаний главным образом из-за высокого риска инверсии. Один из лучших примеров — разработка компанией AstraZeneca препарата NXY-059 (динатриевая соль 2,4-сульфофенил-N-трет-бутилнитрона), поглощающего свободные радикалы и нейтрализующего окислительный и нитрозативный стресс [62]. В моделях инсульта у грызунов и приматов NXY-059, являясь поглотителем пероксинитрита, уменьшал объём инфаркта мозга. Однако результаты клинических испытаний не подтвердили эффективность NXY-059 у пациентов с инсультом [62].

Мочевая кислота является конечным продуктом окисления катаболизма пуринов и составляет до двух третей общей антиоксидантной ёмкости плазмы человека [63]. Показано, что в моделях транзиторной и постоянной ишемии у грызунов мочевая кислота подавляет окислительные и нитрозативные радикалы и уменьшает повреждение, опосредованное пероксинитритом, снижая объём инфаркта мозга и неврологические проявления [64]. Ассоциация доклинической оценки инсульта (Stroke Preclinical Assessment Network, SPAN) провела четыре этапа тестирования шести препаратов на различных моделях ИИ у грызунов [65]. Согласно результатам этого анализа, добавление мочевой кислоты было единственным методом лечения, который показал свою эффективность у самцов и самок животных, молодых мышей, молодых крыс,

стареющих мышей, мышей с ожирением и крыс со спонтанной гипертензией [66, 67], что подтвердило его потенциальную применимость в клинике для лечения инсульта. Эффективность лечения мочевой кислотой изучалась в ходе нескольких клинических испытаний, в том числе в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании IIb/III фазы URICO-ICTUS. Установлено, что мочевая кислота при совместном введении с активатором плазминогена (tPA) в течение 4,5 ч после начала инсульта не оказала дополнительного положительного влияния на функциональное восстановление в течение 90 дней после инсульта по сравнению с пациентами, получавшими только tPA. Однако постфактумный анализ, проведённый среди пациентов, перенёсших тромбэктомия в исследовании URICO-ICTUS, выявил статистически значимые различия: мочевая кислота была более эффективна, чем плацебо, в уменьшении объёма инфаркта у пациентов с ранней реканализацией (но не у пациентов с отсроченной реканализацией или постоянной окклюзией), у женщин и пациентов с гипергликемией [68]. Эти наблюдения подчёркивают важность учёта временной кинетики ишемии как в доклинической, так и в клинической работе.

В Японии почти половина пациентов с ишемическим инсультом в острой фазе получают эдаравон (также известный как MCI-186) в качестве хелатора гидроксильных радикалов [69]. Препарат обладает мощным антиоксидантным действием, клиническое применение которого было также одобрено в сочетании с tPA [70]. Механизм действия эдаравона связан с активацией сигнального пути Nrf2/НО-1/GPX4, ингибирующий ферроптоз [71]. Метаанализ семи рандомизированных контролируемых клинических исследований с общим числом пациентов 2069 показал, что эдаравон улучшает неврологические нарушения, увеличивая выживаемость в течение 3 месяцев наблюдения, независимо от среднего возраста и курса лечения [72]. Метаанализ, проведённый в 2025 году и включающий пять клинических исследований с общим числом пациентов 2415, не выявил эффективности эдаравона у пациентов с инсультом в течение 90 дней наблюдения [73]. Для определения эффективности эдаравона у пациентов необходимы более масштабные рандомизированные контролируемые исследования, включающие популяции пациентов за пределами Азии.

Одной из наиболее изученных и эффективных фармакологических стратегий лечения инсульта является снижение концентрации глутамата в крови. У животных с ишемией мозга экзогенный рекомбинантный фермент глутамат-оксалоацетат-трансаминаза (tGOT) вызывала снижение уровня глутамата в крови и в паренхиме головного мозга, что сопровождалось уменьшением ишемического поражения и восстановлением сенсомоторных функций [74]. Кроме

того, выявлена способность GOT восстанавливать активность митохондрий и защищать от энергетического дефицита клетки мозга [75]. У пациентов с ОНМК при поступлении в больницу установлена взаимосвязь между уровнем активности эндогенного GOT в крови, глутаматом и исходом через 3 месяца после инсульта (при уровне GOT > 17 Ед/л наблюдалась более низкая концентрация глутамата в крови и благоприятный исход) [76]. Дальнейший анализ, проведённый на 906 пациентах, выявил, что данная корреляция наблюдается только у лиц с повышенными концентрациями sTWEAK (растворимого фактора некроза опухоли, запускающего нейровоспаление) или у пациентов с лейкоарезом, т. е. с нарушенным ГЭБ. Следовательно, терапия, направленная на снижение уровня глутамата в плазме с помощью rGOT, может быть целесообразна у пациентов с повышенной проницаемостью и дисфункцией ГЭБ [77].

В ходе клинического исследования IIb фазы (NCT02446977) с участием 50 пациентов с инсультом установлена способность рибофлавина (витамина B₂, 20 мг/в/в) снижать концентрацию глутамата в крови и выявлена тенденция к функциональному восстановлению по сравнению с группой плацебо [78]. Основным ограничением этого клинического подхода является высокая растворимость витамина в воде, что приводит к его быстрому выведению из крови и требует постоянного приёма высоких доз для достижения значительных результатов.

Блокирование эксайтотоксического каскада, вызванного глутаматом, после начала инсульта является важной патогенетической мишенью. Неринетид (NA1, пептид из 20 аминокислот) препятствует прикреплению белка постсинаптической плотности 95 (PDS-95) к субъединице NMDA-рецептора глутамата (NMDAR). В исследованиях на грызунах и приматах NA-1 снижал эксайтотоксичность глутамата и объём инфаркта, улучшая долгосрочные функциональные исходы после ишемического инсульта. Применение в клинике NA1 не улучшило неврологические показатели у пациентов, прошедших тромболизис, по сравнению с группой плацебо. Вторичный анализ показал, что NA1 подвержен протеолитическому расщеплению при введении после rtPA и поэтому теряет свою эффективность у пациентов, получающих тромболитическую терапию [79]. Для тестирования NA1 на пациентах, не прошедших тромболизис, и для догоспитального применения у пациентов с подозрением на инсульт были разработаны два новых исследования NA1: ESCAPE-NEXT и FRONTIER [80]. Исследование ESCAPE-NEXT показало нейтральные результаты, в то время как исследование FRONTIER выявило некоторые преимущества у пациентов, получивших лечение в догоспитальных условиях (в машине скорой помощи) вскоре после начала ИИ. У пациентов с геморрагическим инсультом или острым ИИ без реперфузии эффекта не наблюдалось [81, 82].

Известно, что ишемические поражения мозга сопровождаются развитием воспалительных реакций в повреждённой ткани и изменениями микроглии и активности лейкоцитов. Регулирование трансформации микроглии фенотипа M1 (провоспалительный) в фенотип M2 (противовоспалительный) после ишемического инсульта является потенциальной терапевтической мишенью для ингибирования постинсультного воспаления. Полная трансретиневая кислота (ATRA), успешно применяемая в клинической практике в качестве индуктора дифференцировки при лечении опухолей, лечения миелолейкозов, в настоящее время рассматривается как нейропротективное и иммуномодулирующее средство, способное вызывать поляризацию нейтрофилов в противовоспалительный фенотип M2 после острого ИИ [83].

Финголимод (известный как FTY720) — высокоаффинный агонист рецепторов сфингозин-1-фосфата — блокирует высвобождение лимфоцитов из лимфатических узлов, тем самым ограничивая инфильтрацию лимфоцитов в головной мозг и подавляя локальную активацию микроглии и макрофагов. В межлабораторном доклиническом исследовании SPAN финголимод не показал эффективности, в отличие от мочевиной кислоты [65]. Однако в клинических исследованиях на 90 пациентах финголимод повышал эффективность введения альтеплазы в течение 4,5–6 часов у пациентов с проксимальной окклюзией церебральной артерии, стимулируя как антероградную реперфузию, так и ретроградный коллатеральный кровоток [84]. Через 14 дней после лечения статистически значимых различий по шкале NIHSS, шкале mRS и индексу VI между контрольной группой и группой, получавшей финголимод, не наблюдалось, однако через 90 дней после лечения показатели по шкале NIHSS и шкале mRS в экспериментальной группе были значительно ниже, чем в контрольной группе, а индекс VI был значительно выше. В модели тромбоэмболического инсульта финголимод также при применении с rtPA уменьшал размер инфаркта и риск кровотечения, вызванного rtPA [85].

Систематический обзор, основанный на 194 публикациях, выявил значимую роль митохондриальной деацетилазы (Sirt3, семейство сиртуинов) в ингибировании поры преходящей митохондриальной проницаемости (MPTP), посредством деацетилирования циклофилина D, ключевого медиатора митохондриального окислительного стресса [86]. Стильбеновые гликозиды, активируя Sirt3/AMPK путь, стимулируют митохондриальную аутофагию и предотвращают апоптоз клеток мозга после перенесённого инсульта в эксперименте [87]. Полидафин, природный стильбен, гликозилированный предшественник ресвератрола, предотвращает открытие MPTP, демонстрируя лучший антиоксидантный эффект среди исследуемых протекторов — увеличивая экспрессию антиоксидантных белков в ишемизированном мозге. Механизм

действия полидатына связан с активацией Sirt1 и Sirt3 [88]. Полидатын защищает митохондриальную электрон-транспортную дыхательную цепь от дисфункции и увеличивает выживаемость животных с геморрагическим шоком и вторичным повреждением мозга, индуцированным черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [89]. Участие сиртуинов (Sirt1 и Sirt3) в регуляции ключевых клеточных и митохондриальных ферментов, вовлечённых в процессы модуляции окислительного стресса, элиминации продуктов окислительного стресса и деградации aberrантных белков в нейронах, делает сиртуины привлекательной мишенью для терапии инсультов, а их активаторы потенциальными многообещающими препаратами.

Заключение / Conclusion

Таким образом, сердечно-сосудистая коморбидность существенно увеличивает риск развития любого типа инсульта и является фактором риска неблагоприятного исхода. У большинства пациентов с церебральными поражениями выявляется сопутствующая кардиальная патология, а ССЗ, в свою очередь, имеют различные маркеры церебральных

поражений и являются факторами риска развития ОНМК и когнитивных нарушений. Основным патогенетическим механизмом развития ОНМК вследствие ССЗ является снижение церебрального кровотока, уменьшение плотности микроциркуляторной сети, т. е. развитие цереброваскулярной недостаточности, а ключевым риском развития кардиальных осложнений и/или появления впервые диагностированных ССЗ при перенесённых ОНМК являются вегетативная дисрегуляция и гемодинамические нарушения. Лечение неврологических и кардиологических нарушений предполагает использование нейропротективных препаратов, антиоксидантной терапии и цитопротекторной терапии, которая оказывает влияние на спящий миокард, обладает антиаритмическим действием. Кроме того, эффект препаратов может варьироваться в зависимости от сочетанности патологий сосудов мозга и сердца. Ввиду вышеизложенного разработка лекарственных средств для лечения связанных заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем с сочетанными нейропротекторными, цитопротекторными, цереброваскулярными и антиоксидантными свойствами требует соответствующих моделей сочетанных патологий мозга и сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках ГЗ № 1024032800243-3-3.1.5.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of this article have confirmed that they have no conflicts of interest to disclose.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out within the framework of State Assignment No. 1024032800243-3-3.1.5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Литвинова Светлана Александровна — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sa_litvinova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

РИНЦ SPIN-код: 7702-5300

Svetlana A. Litvinova — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher Head of the Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: sa_litvinova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

RSCI SPIN code: 7702-5300

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, г. н. с., руководитель отдела нейрорпсихофармакологии, заведующий лабораторией фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Scientific Officer, Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Head of the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN code: 5766-3452

Ганьшина Тамара Сергеевна — д. б. н., г. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейрорпсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>
РИНЦ SPIN-код: 8416-7003

Tamara S. Ganshina — PhD, Dr. Sci. (Biology), Chief Scientific Officer of the Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>
RSCI SPIN code: 8416-7003

Шойбонов Батожаб Батожаргалович — к. х. н., в. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6706>
РИНЦ SPIN-код: 5412-9790

Batozhab B. Shoibonov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Leading Researcher of Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6706>
RSCI SPIN code: 5412-9790

Гладышева Наталья Андреевна — м. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейрорпсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4585-7142>
РИНЦ SPIN-код: 1038-2102

Natalia A. Gladysheva — Junior Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4585-7142>
RSCI SPIN code: 1038-2102

Вититнова Марина Борисовна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Feb;19(2):133-143. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3.
- Российский статистический ежегодник. 2022: Статистический сборник Росстат. — М., 2022. — 691 с. [Russian Statistical Yearbook. 2022: Statistical Collection by Rosstat. Moscow, 2022. (In Russ.).]
- Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(1):58-64. [Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):58-64. (In Russ.).] DOI: 10/52420/2071-5943-2021-20-1-58-64
- Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М, в зависимости от пола и возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3596. [Tolpygina SN, Zagrebelyny AV, Chernysheva MI, et al. Long-term survival of patients with cerebrovascular accident, depending on sex and age: data from the REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3596. (In Russ.).] doi:10.15829/1728-8800-2023-3596. EDN EVMQFD
- Sennfalt S, Pihlsgård M, Petersson J, et al. Long-term outcome after ischemic stroke in relation to comorbidity - An observational study from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Eur Stroke J*. 2020 Mar;5(1):36-46. doi: 10.1177/2396987319883154.
- Лукьянов М.М., Гомова Т.А., Марцевич С.Ю., и др. Больные с фибрилляцией предсердий после выписки из многопрофильного стационара: анализ риска смерти и ее причин по данным 10 лет наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4263. [Luk'yanov MM, Gomova TA, Martsevich SYu, et al. Patients with atrial fibrillation after discharge from a multidisciplinary hospital: analysis of death risk and its causes based on 10-year follow-up data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4263. (In Russ.).] doi: 10.15829/1728-8800-2024-4263. EDN UGPCWX
- Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Якушин С. С., и др. Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4269. [Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Yakushin SS, et al. Remote outcomes in patients with cardiovascular diseases in outpatient

practice: data from a 10-year follow-up within the RECVAZA registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4269. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2024-4269. EDN: ROSGNE

9. Sacco S, Foschi M, Ornello R, et al. Prevention and treatment of ischaemic and haemorrhagic stroke in people with diabetes mellitus: a focus on glucose control and comorbidities. *Diabetologia*. 2024 Jul;67(7):1192-1205. doi: 10.1007/s00125-024-06146-z.

10. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.

11. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал*. 2014;6(110):24-29. [Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol*. 2014;6(110):24-29. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29.

12. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., и др. Современные подходы к коррекции когнитивных расстройств у больных с сосудистой коморбидностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(2):158-162. [Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, et al. Contemporary approach to the correction of cognitive disorders in patients with vascular comorbidity. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(2):158-162. (In Russ.).] doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-158-162.

13. Singleton MJ, Imtiaz-Ahmad M, Kamel H, et al. Association of Atrial Fibrillation Without Cardiovascular Comorbidities and Stroke Risk: From the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 16;9(12):e016380. doi: 10.1161/JAHA.120.016380.

14. Ko D, Chung MK, Evans PT, et al. Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA*. 2025 Jan 28;333(4):329-342. doi: 10.1001/jama.2024.22451.

15. Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6):888-898. [Loukianov MM, Andrenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):888-898. (In Russ.).] doi: 10.20996/1819-6446-2020-12-01.

16. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Хубулова Л.Н., и др. Особенности течения, факторы риска и отдаленные результаты различных методов хирургического лечения фибрилляции предсердий у женщин. *Анналы аритмологии*. 2022;19(2):64-77. [Bokeriya LA, Bokeriya OL, Khubulova LN et al. Features of appearance the course, risk factors and long-term results of various methods of surgical treatment of atrial fibrillation in women. *Annaly aritmologii*. 2022;19(2):64-77. (In Russ.).] doi: 10.15275/annaritmol.2022.2.1.

17. Chakkarai S, Le Grand Q, Shaoxuan LW, et al M. Unravelling the genetic architecture of cerebral small vessel disease in the context of stroke.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2025;0(0). doi:10.1177/0271678X251362977.

18. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019 Jun 11;92(24):1146-1156. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654.

19. Romero JR, Beiser A, Himali JJ, et al. Cerebral microbleeds and risk of incident dementia: the Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2017 Jun;54:94-99. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.018.

20. Petrea RE, Pinheiro A, Demissie S, et al. Hypertension Trends and White Matter Brain Injury in the Offspring Framingham Heart Study Cohort. *Hypertension*. 2024 Jan;81(1):87-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21264.

21. Gallacher KI, Jani BD, Hanlon P, et al. Multimorbidity in Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1919-1926. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020376.

22. Gruneir A, Griffith LE, Fisher K, et al. Increasing comorbidity and health services utilization in older adults with prior stroke. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2091-2098. doi: 10.1212/WNL.0000000000003329.

23. Corraini P, Szépligeti SK, Henderson VW, et al. Comorbidity and the increased mortality after hospitalization for stroke: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):242-252. doi: 10.1111/jth.13908.

24. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009 May;40(5):e331-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.531632.

25. Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters A, et al. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA. *Clin Chim Acta*. 2008 Nov;397(1-2):27-31. doi: 10.1016/j.cca.2008.07.016.

26. Salvagno M, Sterchele ED, Zaccarelli M, et al. Oxidative Stress and Cerebral Vascular Tone: The Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 5;25(5):3007. doi: 10.3390/ijms25053007.

27. Xue S, Zhou X, Yang ZH, et al. Stroke-induced damage on the blood-brain barrier. *Front Neurol*. 2023 Sep 28;14:1248970. doi: 10.3389/fneur.2023.1248970.

28. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Sep;36(9):1481-507. doi: 10.1177/0271678X16655551.

29. Li X, Cai Y, Zhang Z, Zhou J. Glial and Vascular Cell Regulation of the Blood-Brain Barrier in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2022 Mar;46(2):222-238. doi: 10.4093/dmj.2021.0146.

30. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neuro Sci*. 2000 Oct 1;179(S 1-2):1-33. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00386-5.

31. Nowaczewska-Kuchta A, Ksiazek-Winiarek D, Szpakowski P, Glabinski A. The Role of Neutrophils in Multiple Sclerosis and Ischemic Stroke. *Brain Sci*. 2024 Apr 25;14(5):423. doi: 10.3390/brainsci14050423.

32. Norenberg MD, Rao KV. The mitochondrial permeability transition in neurologic disease. *Neurochem Int*. 2007 Jun;50(7-8):983-97. doi: 10.1016/j.neuint.2007.02.008.

33. Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 May 15;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8

34. Guada M, Belouqui A, Kumar MN, et al. Reformulating cyclosporine A (CsA): More than just a life cycle management strategy. *J Control Release*. 2016 Mar 10;225:269-82. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.056.

35. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, et al. Neuronal Cell Death. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1;98(2):813-880. doi: 10.1152/physrev.00011.2017.

36. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Перепелова Е.М., и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(5):23-31. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perpelova EM, et al. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(5):23-31. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10117.

37. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2021 Jun;11(6):e02176. doi: 10.1002/brb3.2176.

38. Акимова Н.С., Бугаева О.В., Соколов И.М., и др. Значение параметров тяжести хронической сердечной недостаточности в оценке когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапия*. 2021;7(3):20-27. [Akimova NS, Bugaeva OV, Sokolov IM, et al. Znachenie parametrov tyazhesti khronicheskoi serdcheskoi nedostatochnosti v otsenke kognitivnoi disfunktsii u patsientov s ishemicheskoi boleznyu serdtsa. *Terapiya*. 2021;7(3):20-27. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2021.3.20-27.

39. Fatema K, Bailey KR, Petty GW, et al. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin Proc*. 2008 Oct;83(10):1107-15. doi: 10.4065/83.10.1107.

40. Mizia-Stec K, Gimeno JR, Charron P, et al; EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. Hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: the Cardiomyopathy/Myocarditis Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Open Heart*. 2025 Feb 17;12(1):e002876. doi: 10.1136/openhrt-2024-002876.

41. Мусина Н.П. Оценка риска развития ишемического инсульта (инфаркта мозга) у больных с артериальной гипертензией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Москва; 2010. [Musina NP. Assessment of the risk of developing an ischemic stroke (cerebral infarction) in patients with arterial hypertension. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2010. (In Russ.)]. Доступно по: <https://medical-diss.com/medicina/otsenka-riska-razvitiya-ishemicheskogo-insulta-infarkta-mozga-u-bolnyh-arterialnoy-gipertenziiy> Ссылка активна на 05.12.2025.

42. Фоякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. Кардиоогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):5-9. [Fonyakin AV, Mashin VV, Geraskina LA, Mashin VV. Kardiogennaya entsefalopatiya. Faktory riska i podkhody k terapii. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):5-9. (In Russ.)].

43. Кузнецова О. О., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В., и др. Предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5509. [Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Matyushin GV, et al. Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies of various origins. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5509. (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2023-5509. EDN GVABIC

44. Аксенов А.И., Полунина О.С. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза. *Вестник ДГМА*. 2018;1(26):12-16. [Aksenov AI, Polunina OS. Features of myocardium remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis and dilated cardiomyopathy ischemic genesis. *Bulletin of Dagestan State Medical Academy*. 2018;1(26):12-16. (In Russ.)].

45. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: классификация причин и стратегии профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):4-13. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Cardioembolic stroke: classification of causes and prevention strategies. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-4-13.

46. Басанцова Н.Ю., Шишкин А.Н., Тибеккина Л.М. Цереброкордиальный синдром и его особенности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017;12(1):31-47. [Basantsova NYu, Shishkin AN, Tibekina LM. Cerebral-cardiac syndrome and its manifestation after acute stroke. *Vestnik SPbSU. Medicine*. 2017;12(1):31-47. (In Russ.)]. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.103.

47. Ослопов В.Н., Хазова Е.В., Ослопова Ю.В., и др. Стресс-индуцированная неишемическая кардиомиопатия (синдром «такоубо») — общность происхождения и неоднородность проявлений. *Клиническое наблюдение. Практическая медицина*. 2019;17(2):145-152. [Osloпов VN, Khazova EV, Osloпова YuV, et al. Stress-induced non-ischemic cardiomyopathy («takotsubo» syndrome) — common origin and heterogeneity of manifestations. *Clinical observation. Practical medicine*. 2019;17(2):145-152. (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-2-145-152.

48. Шандалин В.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Сулина З.А. Прогностические факторы кардиальных осложнений после ишемического инсульта (по результатам проспективного наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(5):64-69. [Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Prognostic factors of cardiac complications after ischemic stroke (by the results of prospective study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(5):64-69. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-64-69.

49. Dütsch M, Burger M, Dörfler C, et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology*. 2007 Dec 11;69(24):2249-55. doi: 10.1212/01.wnl.0000286946.06639.a7.

50. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Анализ вариабельности ритма сердца при ишемическом инсульте в зависимости от тяжести и локализации очага. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;5(19):42-46. [Prekina VI, Samol'kina OG. Analysis of heart rate variability in ischemic stroke, depending on the severity and location of the lesion. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(5):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46.

51. Струтынский А., Баранова А., Бородин С., и др. Вегетативная регуляция функций сердечно-сосудистой системы при гипертоническом кризе и остром мозговом инсульте. *Врач*. 2012;23(4):23-26. [Strutynskii A, Baranova A, Borodin S, et al. Autonomic regulation of cardiovascular system functions in hypertensive crisis and acute cerebral stroke. *Vrach (The Doctor)*. 2012;23(4):23-26. (In Russ.)].
52. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Вариабельность ритма сердца. В книге: Прекина Валентина Ивановна. Препараты метаболического действия в комплексной терапии цереброкardiaльного синдрома при ишемическом инсульте [Текст] : монография / В. Прекина, О. Г. Самолькина ; Российская акад. естествознания. Москва : Изд. дом Акад. естествознания, 2014. [Prekina VI, Samol'kina OG. Heart rate variability. In the book: Prekina Valentina Ivanovna. Drugs of metabolic action in the complex therapy of cerebrocardial syndrome in ischemic stroke [Text] : monograph / V. Prekina, O. G. Samol'kina ; Russian Academy of Sciences. natural sciences. Moscow : Publishing House of the Academy of Sciences. Natural sciences, 2014. (In Russ.)]. ISBN 978-5-91327-283-6.
53. Прекина В.И., Чернова И.Ю. Нарушения ритма сердца у пациентов с ишемическим инсультом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5). [Prekina VI, Chernova IYu. Of arrhythmias in patients with ischemic stroke. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(5). (In Russ.)]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28003> Ссылка активна на 05.12.2025.
54. Ogoh S, Sugawara J, Shibata S. Does Cardiac Function Affect Cerebral Blood Flow Regulation? *J Clin Med*. 2022 Oct 13;11(20):6043. doi: 10.3390/jcm11206043.
55. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1710-5. doi: 10.1161/01.STR.0000173400.19346.bd.
56. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1307-11. doi: 10.1161/01.str.30.7.1307.
57. Каленова И.Е., Мелкумова Е.Ю., Ардашев В.Н., и др. Вариабельность сердечного ритма у больных ишемическим инсультом: диагностическая и прогностическая значимость. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;3:35-41. [Kalenova IE, Melkumova EYu, Ardashev VN, et al. Heart rate variability in ischemic stroke: diagnostic and prognostic significance. *Kremlyovskaya Medicina. Clinicheskyy Vestnik*. 2018;3:35-41. (In Russ.)].
58. Бернадский В.В. Церебро-кардинальные нарушения в остром периоде ишемического инсульта : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Рос. ун-т дружбы народов. Москва, 2000. 15 с. [Bernadskii VV. Cerebro-cardinal disorders in the acute period of ischemic stroke : abstract of dis. ... Candidate of Medical Sciences. Russian University of Peoples' Friendship. Moscow, 2000. (In Russ.)].
59. Habib M, et al. Concurrent Cardio-Cerebral Infarction: Meta-Analysis. *Mathews J Case Rep*. 2023;8(2):87. doi: 10.30654/MJCR.10087.
60. Shi L, Rocha M, Leak RK, et al. A new era for stroke therapy: Integrating neurovascular protection with optimal reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec;38(12):2073-2091. doi: 10.1177/0271678X18798162.
61. Zhang H, Faber JE. Transient versus Permanent MCA Occlusion in Mice Genetically Modified to Have Good versus Poor Collaterals. *Med One*. 2019;4:e190024. doi: 10.20900/mo.20190024.
62. Antonic A, Dottori M, Macleod MR, et al. NXY-059, a Failed Stroke Neuroprotectant, Offers No Protection to Stem Cell-Derived Human Neurons. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Aug;27(8):2158-2165. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.015.
63. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869-881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
64. Onetti Y, Dantas AP, Pérez B, et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):H862-74. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2015.
65. Lyden PD, Diniz MA, Bosetti F, et al. A multi-laboratory preclinical trial in rodents to assess treatment candidates for acute ischemic stroke. *Sci Transl Med*. 2023 Sep 20;15(714):eadg8656. doi: 10.1126/scitranslmed.adg8656.
66. Leira EC, Planas AM, Chauhan AK, Chamorro A. Uric Acid: A Translational Journey in Cerebroprotection That Spanned Preclinical and Human Data. *Neurology*. 2023 Dec 4;101(23):1068-1074. doi: 10.1212/WNL.0000000000207825.
67. Patel RB, Kumskova M, Kodali H, et al; SPAN Investigators. Uric Acid Stroke Cerebroprotection Transcended Sex, Age, and Comorbidities in a Multicenter Preclinical Trial. *Stroke*. 2025 Apr;56(4):965-973. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.048748.
68. Amaro S, Jiménez-Altayó F, Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2019 Apr-Jun;5(2):55-61. doi: 10.4103/bc.bc_1_19.
69. Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, et al. Effect of Eदारवone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1805-1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
70. Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients--a preliminary study. *J Neurol Sci*. 2012 Feb 15;313(1-2):132-6. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.006.
71. Xiao P, Huang H, Zhao H, et al. Eदारवone dextroenol protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced blood-brain barrier damage by inhibiting ferroptosis via activation of nrf-2/HO-1/GPX4 signaling. *Free Radic Biol Med*. 2024 May 1;217:116-125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.019.
72. Chen C, Li M, Lin L, et al. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Aug;46(4):907-917. doi: 10.1111/jcpt.13392.
73. Mortezaei A, Emara M, Habibi MA, et al. Eदारवone dextroenol for the treatment of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neuroradiol J*. 2025 May 8;19714009251340319. doi: 10.1177/19714009251340319.
74. Pérez-Mato M, Dopico-López A, Akkoc Y, et al. Preclinical validation of human recombinant glutamate-oxaloacetate transaminase for the treatment of acute ischemic stroke. *iScience*. 2024 Oct 9;27(11):111108. doi: 10.1016/j.isci.2024.111108.
75. Xu J, Khoury N, Jackson CW, et al. Ischemic Neuroprotectant PKCε Restores Mitochondrial Glutamate Oxaloacetate Transaminase in the Neuronal NADH Shuttle after Ischemic Injury. *Transl Stroke Res*. 2020 Jun;11(3):418-432. doi: 10.1007/s12975-019-00729-4.
76. Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, et al. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Jun;31(6):1387-93. doi: 10.1038/jcbfm.2011.4.
77. Hervella P, Sampedro-Viana A, Fernández-Rodicio S, et al. Precision Medicine for Blood Glutamate Grabbing in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 14;25(12):6554. doi: 10.3390/ijms25126554.
78. da Silva-Candal A, Pérez-Díaz A, Santamaría M, et al. Clinical validation of blood/brain glutamate grabbing in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2018 Aug;84(2):260-273. doi: 10.1002/ana.25286.
79. Mayor-Nunez D, Ji Z, Sun X, et al. Plasmin-resistant PSD-95 inhibitors resolve effect-modifying drug-drug interactions between alteplase and nerinetide in acute stroke. *Sci Transl Med*. 2021 Apr 7;13(588):eabb1498. doi: 10.1126/scitranslmed.abb1498.
80. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 22;24(5):4334. doi: 10.3390/ijms24054334.
81. Christenson J, Hill MD, Swartz RH, et al. Efficacy and safety of intravenous nerinetide initiated by paramedics in the field for acute cerebral ischaemia within 3 h of symptom onset (FRONTIER): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2025 Feb 15;405(10478):571-582. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00193-X.
82. Pérez-Mato M, López-Arias E, Bugallo-Casal A, et al. New Perspectives in Neuroprotection for Ischemic Stroke. *Neuroscience*. 2024 Jul 9;550:30-42. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.02.017.
83. Tan L, Liu Q, Chen S, et al. Neuroprotective effects of all-trans-retinoic acid are mediated via downregulation of TLR4/NF-κB signaling in a rat model of middle cerebral artery occlusion. *Neurosciences (Riyadh)*. 2024 Oct;29(4):276-283. doi: 10.17712/nsj.2024.4.20240010.
84. Tian DC, Shi K, Zhu Z, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow. *Ann Neurol*. 2018 Nov;84(5):717-728. doi: 10.1002/ana.25352.
85. Campos F, Qin T, Castillo J, et al. Fingolimod reduces hemorrhagic transformation associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a mouse thromboembolic model. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):505-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.679043.
86. Yang Y, Wang W, Tian Y, Shi J. Sirtuin 3 and mitochondrial permeability transition pore (mPTP): A systematic review. *Mitochondrion*. 2022 May;64:103-111. doi: 10.1016/j.mito.2022.03.004.
87. Li Y, Hu K, Li J, et al. Tetrahydroxy Stilbene Glucoside Promotes Mitophagy and Ameliorates Neuronal Injury after Cerebral Ischemia Reperfusion via Promoting USP10-Mediated YBX1 Stability. *eNeuro*. 2024 Oct 25;11(10):ENEURO.0269-24.2024. doi: 10.1523/ENEURO.0269-24.2024.
88. Shah FA, Kury LA, Li T, et al. Polydatin Attenuates Neuronal Loss via Reducing Neuroinflammation and Oxidative Stress in Rat MCAO Models. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 26;10:663. doi: 10.3389/fphar.2019.00663.
89. Schimith LE, Dos Santos MG, Arbo BD, et al. Polydatin as a therapeutic alternative for central nervous system disorders: A systematic review of animal studies. *Phytother Res*. 2022 Jul;36(7):2852-2877. doi: 10.1002/ptr.7497.



Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 1 — *in vivo* модели

Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Абдуллина А. А., Зайнуллина Л. Ф.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Учитывая растущую распространённость нейродегенеративных расстройств во всём мире, разработка новых методов для коррекции нейровоспаления (НВ) — процесса, лежащего в основе этих патологий, весьма актуальна и важна в современных биомедицинских исследованиях. Экспериментальные модели НВ являются важными инструментами в поиске лекарственных средств для терапии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия, депрессия. Используемые в настоящее время модели делятся на *in vitro* (исследования на клеточных культурах) и *in vivo*, которые условно можно разделить по способу воздействия на организм: химические — воздействие нейротоксинов и эндогенных веществ, генетические — нокаутные и трансгенные животные, физические — травмы, стрессирование. Каждая из этих моделей направлена на один из многочисленных патогенетических путей НВ, но ни один из них не может отразить полную картину этого сложного процесса. Кроме этого, существует проблема недостаточного соответствия между доклиническими моделями и клиническими испытаниями, что может быть обусловлено некорректным выбором модели, её достоверностью, а также условиями эксперимента. Все это снижает эффективность поиска новых лекарственных средств для лечения нейродегенеративных расстройств, в основе которых лежат процессы НВ. В статье описываются основные существующие экспериментальные модели НВ для изучения нейродегенеративных заболеваний, а также приводится их сравнение с указанием особенностей, достоинств и недостатков.

Ключевые слова: нейровоспаление; стрептозацин; окадаиковая кислота; колхицин; липополисахарид; полилизин; β -амилоид; акролеин; D-галактоза; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона

Для цитирования:

Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Абдуллина А. А., Зайнуллина Л. Ф. Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 1 — *in vivo* модели. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):59–67. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-59-67>. EDN: OKWZLK

Поступила: 04.11.2025. **В доработанном виде:** 05.12.2025. **Принята к печати:** 14.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 1 — *in vivo* models

Julia Yu. Firstova, Ekaterina V. Vasileva, Aliya A. Abdullina, Liana F. Zainullina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Given the increasing prevalence of the neurodegenerative diseases worldwide, the development of new methods for correction of neuroinflammation contributing to neurodegenerative diseases is a highly relevant and important issue in the field of biomedical research. Neuroinflammation experimental models are essential tools for developing novel therapies for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis (ALS), epilepsy, and depression. Currently used models can generally be divided into *in vitro* and *in vivo* models or according to the method of action on the body – on chemical (exposure to neurotoxins and endogenous substances), genetic (transgenic and knockout animals), physical (injury, stress). Each of these experimental paradigms reproduce neuroinflammation in one aspect and not able to provide a complete picture of this complex process. Another problem is a lack of congruity between experimental model and clinical trials due to an unsuitable choice of the model, its unreliability or experiment conditions. This prevents the search of effective solutions for neurodegenerative disease treatment. Therefore, the current review aims to summarize the different experimental paradigms used to reproduce neuroinflammation and its main strengths and weaknesses, helping to choose the model that better suits each specific research aim.

Keywords: neuroinflammation; streptozacin; okadaic acid; colchicine; lipopolysaccharide; polylysine; β -amyloid; acrolein; D-galactose; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

For citations:

Firstova YuYu, Vasileva EV, Abdullina AA, Zainullina LF. Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 1 — *in vivo* models. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):59–67. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-59-67>. EDN: OKWZLK

Received: 04.11.2025. **Revision received:** 05.12.2025. **Accepted:** 14.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Под нейровоспалением (НВ) понимается совокупность воспалительных реакций, происходящих в центральной нервной системе (ЦНС) под воздействием токсического, инфекционного, травматического, или аутоиммунного агента, это состояние может быть острым и хроническим. Острое воспаление возникает сразу после повреждения ЦНС, сопровождается активными воспалительными реакциями. Хроническое воспаление, связанное с длительной персистирующей активацией глиальных клеток, также является общим признаком различных по клиническому и патогенетическому характеристикам нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височная деменция (ЛВД) и болезнь Хантингтона (БГ) и др. [1]. Ранее считалось, что НВ является результатом агрегации белков (тау, β -амилоида и синуклина) в ЦНС, что в свою очередь, является патологическим процессом при нейродегенеративных заболеваниях, однако на сегодняшний день предполагается, что активация иммунной системы может быть не следствием агрегации белков в головном мозге, а причиной, вызывающей накопление агрегатов на самых ранних стадиях развивающейся патологии [2]. Появляется всё больше свидетельств очень раннего вовлечения других механизмов, которые могут начаться ещё до появления агрегаций белков и могут запускать сосудистую патологию, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, гипоксию, резистентность к инсулину, а также хроническое НВ [3, 4]. Кроме того, имеются данные о том, что сочетание хронического НВ и патологического старения играет важную роль в развитии нейродегенеративных расстройств [5]. Также примечательно, что вариативность генов TREM2 [6] или CD33 [7], участвующих в процессах фагоцитоза и удаления повреждённых клеток, относится к факторам риска развития НВ.

В процессе НВ участвуют глиальные клетки — микроглия и астроциты, которые активируются посредством TLR, RAGE, cGAS, NLR, P2Y и других рецепторов, экспрессирующихся либо на поверхности клеток, либо внутриклеточно [3]. Активация микроглии может проходить как по пути продукции провоспалительных факторов — путь M1, так и по пути M2 — с продукцией противовоспалительных агентов [8]. В настоящее время в качестве клинически значимых маркеров нейровоспаления выделяют: цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-33, CCL-2, TNF- α , TGF- β , HMGB1), нейроспецифические белки (S100 β , NSE, MBP, GFAP, MAP-2), продукты протеолиза (тау-белок, β -APP, NF-L, NF-M, NF-H), матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-10), маркеры окислительного стресса

(АФК, NO₂) [9, 10]. Обычно воспаление является нейропротекторным механизмом, но длительное хроническое воспаление в ЦНС вызывает нейротоксичность и приводит к нейродегенерации [3]. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих процессов, важно для правильной разработки стратегии противовоспалительной терапии нейродегенеративных заболеваний, что в свою очередь, требует применения корректных экспериментальных моделей. За последние 19 лет около 400 клинических исследований по синтезу новых лекарственных средств от БА завершились неудачей: данные, полученные в ходе экспериментов на животных, не были должным образом экстраполированы на клинические исследования [11]. При использовании моделей на грызунах возникает ряд противоречий: этические соображения, касающиеся обращения с лабораторными животными, и расхождение в результатах исследований и в условиях жизни человека, присущая экспериментальным моделям вариативность и в то же время ограничения, что может повлиять на надёжность и применимость полученных данных — всё это представляет собой серьёзные проблемы. Несмотря на эти трудности, модели НВ на грызунах остаются незаменимыми в изучении нейродегенеративных заболеваний и разработке новых терапевтических стратегий. По мере продвижения исследований постоянные инновации в моделировании и комбинировании методов будут иметь решающее значение для устранения ограничений существующих моделей и обеспечения эффективного применения полученных результатов в клинической практике. Таким образом, правильный выбор модели НВ помогает отразить наиболее значимые для конкретных задач параметры нейровоспалительного процесса в эксперименте.

В этой статье (часть 1) обсуждаются основные модели НВ, классифицированные в зависимости от способов индуцирования патологии, а также уровня используемого объекта изучения — моделей, основанных на введении различных веществ: нейротоксинов, эндогенных веществ и веществ, стимулирующих иммунный ответ.

Экспериментальные модели, основанные на воздействии нейротоксинов

Стрептозотонин (STZ) — соединение глюкозамина и нитрозомочевина, получаемое из почвенных бактерий *Streptomyces achromogenes*. Первоначально у него была обнаружена противоопухолевая активность, затем выявлена его способность вызывать диабет в экспериментальных моделях [12]. Показано, что STZ способствует изменению уровня инсулина, поскольку он воздействует на рецепторы инсулина, присутствующие в головном мозге. STZ приводит к агрегации бета-амилоида, увеличение экспрессии GSK3 β и участвует в гиперфосфорилировании тау-белка [13]. Изменение в уровне GSK-3 β связано не только с диабетом, но и с

прогрессированием деменции, вызванной диабетом, и с БА [14]. STZ вызывает на животных моделях когнитивный дефицит, изменяя как кратковременную, так и долговременную память [15]. Это широко используемая модель на грызунах для индукции БА, поскольку она очень похожа на спорадическую БА у человека. STZ в субдиабетогенной дозе 3 мг/кг в течение 21 дня интрацеребровентрикулярно вызывает дисфункцию памяти, усиливает нейровоспаление, нарушает регуляцию синаптической пластичности и амилоидогенез, сходный с БА [16].

Нейропатология, индуцированная STZ, в некоторых аспектах сходна с патологиями головного мозга человека при БА, к ним относятся: повреждения, вызванные окислительным стрессом, дисфункция митохондрий и апоптоз, опосредованный активацией эффекторных каспаз, кроме того, локализация отложения А β была аналогична таковой у пациентов с БА. Инъекция STZ приводит к усилению окислительного стресса, атрофии головного мозга, потере нейронов, нейровоспалению, а также к накоплению бета-амилоида и гиперфосфорилированию тау-белка, наблюдается нарушение синтеза ацетилкоэнзима А, АТФ и креатинфосфата, повышается активность фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) наряду с апоптозом [11].

Окадаиковая кислота (ОКА). Схожей с STZ-индуцированной моделью является нейровоспаление, вызванное ОКА. ОКА — это полиэфирный токсин жирных кислот C38, полученный из чёрной губки *Haliclondria okadaei*, является селективным ингибитором протеинфосфатазы 1 и протеинфосфатазы 2А (PPI/2A), участвующих в дефосфорилировании тау-белка [17]. Сниженная активность протеинфосфатазы 2А (PP2A) наблюдается при патологии БА. ОКА стимулирует гиперфосфорилирование тау-белка, повышая экспрессию GSK-3 β , и приводит к образованию нейрофибриллярных клубков, развивающихся при патологии БА [13]. У крыс ОКА 200 нг/кг интрацеребровентрикулярно влияет на экспрессию протеинкиназ MAPK1/3 и MAPK14, которые участвуют в регуляции фосфорилирования тау-белка [18]. Внутривенное введение ОКА в дозе 70 нг/сут в течение 4 месяцев приводит к гиперфосфорилированию тау-белка (по Ser202/Thr205) и апоптотической гибели клеток, а также отложению в коре нефибриллярного А β в течение 6 недель после введения. Внутривентрикулярное введение ОКА в дозе 70 нг/сут в течение 14 дней также приводит к образованию гиперфосфорилированных агрегатов тау-белка и снижению когнитивных способностей [19]. Кроме того, ОКА приводит к окислительному стрессу, нейровоспалению, активации глии, холинергическим дисфункциям, эксайтотоксичности и митохондриальной дисфункции [17]. Исследования показали, что окислительный стресс, вызванный ОКА, связан с нарушением астроцитарной нейропротекции. Через 12 дней после интрагиппокампальной инъекции ОКА

(100 нг) у крыс развились пространственные когнитивные нарушения, сопровождавшиеся астроглиозом гиппокампа (о чём свидетельствует повышенная экспрессия GFAP), а также окислительный стресс (снижение уровня глутаминсинтетазы и содержания восстановленного глутатиона). У крыс, которым вводили ОКА, нейровоспаление характеризовалось повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β , а также общим повышением уровня нитритов как в гиппокампе, так и в коре головного мозга [13]. В другом исследовании 2 мкл ОКА, растворённой в DMSO, вводили в гиппокамп в концентрации 0,2 мкм с использованием искусственной спинномозговой жидкости для разведения. При этом ОКА вызывала нарушения памяти и когнитивных функций, что происходило из-за снижения экспрессии BDNF в гиппокампе крысы [20]. Недостатком этой модели является то, что она не приводит к развитию амилоидной патологии, характерной для БА, что затрудняет оценку влияния нового потенциального лекарственного средства на образование амилоидных бляшек [17].

Колхицин. Алкалоид, выделенный из безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev*). Колхицин оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие при остром приступе подагры. Одним из противовоспалительных механизмов является ингибирование полимеризации микротрубочек, что препятствует высвобождению медиаторов воспаления [21]. Колхицин при пероральном введении крысам в дозе 0,3 мг/кг дважды в течение 24 ч демонстрирует выраженное противовоспалительное действие [22], однако при внутримозговом введении в высоких дозах колхицин усиливает НВ. Колхицин нарушает стабилизацию микротрубочек и увеличивает образование нейрофибриллярных клубков, что приводит к повреждению цитоскелета и препятствует аксональному транспорту, выработке активных форм кислорода, приводит к гибели нейрональных клеток, особенно в обонятельной луковице, субвентрикулярной зоне, базальных отделах переднего мозга и зубчатой извилине, что в конечном итоге ведёт к когнитивным нарушениям [11, 17]. Колхицин влияет на состояние нейронов гиппокампа и коры головного мозга, связанных с рабочей памятью [23]. Интрацеребровентрикулярное введение колхицина вызывает значительную когнитивную дисфункцию у грызунов, нарушая работу холинергических путей [24], также наблюдаются изменения в других нейромедиаторных системах: снижается уровень дофамина, серотонина и норадреналина в гиппокампе, хвостом ядре и коре головного мозга. Нейротоксичность опосредуется окислительным стрессом, а эксайтотоксичность — активацией NMDA-рецепторов [25]. По имеющимся данным у крыс линии Вистар колхицин вызывает НВ и последующую нейродегенерацию при однократном интрацеребровентрикулярном введении в concentra-

ции 3 мкг/мкл. Кроме того, он изменяет активность бета-секретазы BACE-1, увеличивая накопление Аβ и стимулируя высвобождение воспалительных цитокинов [26]. Введение колхицина в боковые желудочки крыс (15 мкг/5 мкл или 7,5 мкг /5 мкл) вызывает НВ и нейродегенерацию за счёт усиления высвобождения медиаторов воспаления, что приводит к повышению активности ЦОГ-2 и синтеза простагландинов [23].

С помощью колхицина воспроизводятся поведенческие, биохимические и нейрохимические изменения, присущие спорадической болезни Альцгеймера (SDAT). Клиническое сходство этой модели заключается в том, что поражаются в основном кора и гиппокамп, вследствие чего ухудшаются функции памяти и обучения, что позволяет проводить скрининг, например, ингибиторов холинэстеразы, изучать активность NMDA-рецепторов и эксайтотоксичность. Но на данной модели требуется большое количество животных, поскольку для неё характерна высокая смертность, а для развития патологий БА требуется время. Кроме того, побочные эффекты, связанные с колхицином, такие как миоклонические подергивания, агрессивное поведение, акустический испуг и снижение болевого порога, могут повлиять на результаты исследования [11, 17].

Экспериментальные модели НВ, основанные на воздействии на иммунную систему

Модели НВ, вызванные введением липополисахарида (LPS). Эти модели наиболее часто применяются в экспериментах по изучению НВ как *in vivo*, так и *in vitro* [5, 27, 28]. LPS — эндотоксин, являющийся компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. LPS связывает CD14 на мембранах микроглии, играющей ключевую роль в LPS-индуцированном воспалении. Затем комплекс LPS-CD14 взаимодействует с toll-подобным рецептором-4 (TLR-4) [29], который, в свою очередь, активирует микроглию, инициируя каскады передачи сигналов, приводящих к быстрой транскрипции и высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6, IL-12, p40 и TNF-α [27], хемокинов (например, CCL2, CCL5 и CXCL8), белков системы комплемента (например, C3, C3a и рецепторы C5a) [28] и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) [29]. Однако распознавание LPS TLR-4 может активировать неканонические каспазные пути, включающие каспазы-4/5 и каспазу-11, повреждающие клеточную мембрану. Кроме того, LPS также может напрямую активировать каспазу-11 и индуцировать иммунный ответ по TLR4-независимому пути [28]. Микроглия реагирует на повреждение головного мозга LPS активацией с переходом в M1-подобный (провоспалительный) или альтернативный M2-подобный (противовоспалительный) фенотипы. Фенотип M1 ассоциирован с продукцией провоспалительных цитокинов, которые могут приводить к повреждению нервных клеток, апоптозу астроцитов

и нарушению гематоэнцефалического барьера, в то время как фенотип M2 играет противоположную роль [30]. Модель LPS *in vivo* технически проста в реализации, но при этом изменение нейровоспалительных факторов на молекулярном и клеточном уровнях, а также в поведенческом профиле показывают высокую гетерогенность [31]. Эта неоднородность результатов, по-видимому, зависит от таких факторов, как доза, способ введения, продолжительность воздействия, вид, пол и возраст животных, серотип эндотоксина, которые сильно варьируются в зависимости от задач различных исследований. Существует множество протоколов, в которых используются различные серотипы LPS и дозы, варьирующие от 0,3 мг/кг до 10 мг/кг внутривентрикулярно и от 0,25 мкг до 50 мкг интрацеребровентрикулярно, с однократным или повторным введением в течение одного или нескольких дней [27]. LPS вызывает сильную нейровоспалительную реакцию, за которой следуют когнитивные нарушения и нейродегенерация, хотя реакция и пораженные участки мозга могут отличаться в зависимости от режима введения и возраста животного [5, 32].

Так, в исследованиях по изучению влияния возраста крыс и продолжительности воздействия LPS на нейровоспалительную реакцию были взяты три возрастные группы (3, 9 и 23 месяца), которым хронически вводили LPS в четвёртый желудочек в течение 3 и 8 недель. Были получены следующие результаты: уровень TNF-α повышался у всех возрастных групп во всех временных интервалах, только у пожилых крыс после 3 недель введения повышался уровень IFN-γ, после 8 недель — повышался уровень IL-1-α, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13 и GM-CSF. При моделировании хронического нейровоспаления, при упомянутом пути введения через 2 дня наблюдалась обширная активация микроглии в большинстве областей мозга, в течение 2 недель — воспаление локализовывалась в гиппокампе. Избирательное повреждение гиппокампа может вызывать нарушение памяти и обучения, что и происходит при нейродегенеративных заболеваниях [5].

Модели НВ, вызванные введением двуцепочечных фрагментов нуклеиновых кислот. Полирибоинозинная-полирибозитидильная кислота (PolyI:C) представляет собой синтетическую двуцепочечную РНК, инициирующую при введении экспериментальным животным системное воспаление, которое, в свою очередь, приводит к развитию нейровоспаления [5]. На этом основании была создана модель, при которой однократное внутривентрикулярное введение PolyI:C на поздних сроках беременности самкам мышей (17-е сутки гестации) приводило к формированию патологии головного мозга и когнитивных нарушений потомства. Примечательно, что одной внутривентрикулярной инъекции беременной самки было достаточно, чтобы изменить состояние потомства

на протяжении всей жизни, а две дополнительные инъекции PolyI:C во взрослом возрасте усугубляли патологию [4]. PolyI:C в ЦНС в основном опосредуется TLR-3-индуцированной активацией микроглии, с последующей NF-κB-зависимой индукцией провоспалительных цитокинов, включая IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, а также интерферонов I и II типов. При этом PolyI:C усиливает TLR4-ассоциированный сигналинг, который играет важную роль в синтезе ЦОГ-2 и mPGES-1 [33]. Благодаря активации различных сигнальных путей микроглии происходит активация синтеза ферментов, связанных с образованием простагландина E2. Таким образом, предполагается, что два этих механизма TLR3 и TLR4 опосредуют нейрпатологические эффекты PolyI:C. PolyI:C может быть также связана и с другими мишенями: так, PolyI:C активирует MAPK-путь, который связан с регуляцией экспрессии медиаторов воспаления [34].

Экспериментальные модели, основанные на воздействии эндогенных веществ

β-амилоидный пептид (Aβ). Считается, что пептид Aβ является мощным стимулятором НВ и других патогенных аспектов БА, таких, например, как окислительный стресс. Агрегация Aβ является основным признаком БА, которая в дальнейшем провоцирует прогрессирование заболевания. Короткий токсичный фрагмент Aβ_{25–35} образуется в головном мозге пациентов с БА путём протеолиза из более длинного фрагмента Aβ_{1–40}, который, в свою очередь, может вырабатываться в процессе старения. Одной из проблем, возникающих при индукции НВ путём введения Aβ-фрагментов, является его относительно быстрый гидролиз в мозге. Поэтому наряду с Aβ_{22/25–35} используют более длинные фрагменты — Aβ_{1–40/42}. Кроме того, используют олигомеризованные и/или агрегированные при 37 °C формы различных Aβ-фрагментов (Aβ_{1–40/42}, Aβ_{22/25–35}) [35, 36]. Внутримозговое введение Aβ-фрагментов в качестве факторов, индуцирующих патологический процесс, приводит к высокой валидности модели. Так, при моделировании НВ у лабораторных грызунов путём введения Aβ_{1–40-42}-фрагментов (с использованием различных протоколов экспериментов) в желудочки мозга могут наблюдаться: снижение уровня секреции дофамина в префронтальной коре, повышение уровня интерлейкина 1β и TNF-1α, снижение интерлейкина 10, возрастание интенсивности перекисного окисления липидов, изменения экспрессии NO-синтазы, отложения Aβ, признаки окислительного стресса, нарушения холинергической иннервации коры, стриатума и гиппокампа, а также, как следствие, гибель нейронов коры и гиппокампа [37]. При внутригиппокампальном введении Aβ_{1–40-42}-фрагментов наблюдается снижение уровня BDNF во фронтальной коре и 5-HT_{2A} рецепторов серотонина в гиппокампе, повышение

уровня глиального кислого фибриллярного белка в гиппокампе, признаки окислительного стресса, активация микроглии и гибель нейронов в области CA1, а также повышается экспрессия белка-предшественника бета-амиоида APP наряду со снижением экспрессии протеинфосфатаз [17]. Введение нейротоксина в скопления холинергических нейронов базальных ядер Мейнерта, являющихся одним из основных источников холинергических проекций в кору больших полушарий, позволяет моделировать симптомы нейродегенеративных заболеваний, при которых повреждается префронтальная кора и гиппокамп. При таком пути воздействия происходит отложение амилоидных фибрилл, снижение секреции ацетилхолина в коре, повышение внеклеточной концентрации возбуждающих аминокислот, снижение числа холинергических проекций в кору, гибель холинергических нейронов, повышение экспрессии ЦОГ-2 и индуцибельной NO-синтазы, повышение содержания интерлейкина 1β, экспрессии P38MAPK, активация микроглии. Не только внутримозговое, но и внутрибрюшинное введение Aβ-фрагментов может вызывать НВ, сходное с таковым у пациентов с БА [17, 37, 38].

Акролеин. Акролеин — высокореактивный α,β-ненасыщенный альдегид, являющийся эндогенным веществом в организме человека. Источник акролеина — органическое соединение реутерин, вырабатываемый кишечной микрофлорой в присутствии глицерина [17]. Большой интерес вызывают данные о нейротоксической роли акролеина, поскольку клинические исследования показали высокие уровни производных акролеина в головном мозге пациентов с нейродегенеративными заболеваниями ЦНС [39]. Исследования *in vitro* показали, что акролеин токсичен для клеток PC12 [40], нейробластомы человека SH-SY5Y, микроглии и астроцитов [41, 42]. НВ, вызванное акролеином, было изучено на животных моделях повреждения спинного мозга, БА, травмы головы, а также БП [43]. В исследованиях Wang YJ, et al, 2017 [43] при интрацеребровентрикулярном введении акролеина *in vivo* наблюдались дегенерированные изменения в nigrostriарной дофаминергической системе, схожие с процессами при БП. Акролеин активирует астроциты и микроглию, а также способствует образованию инфламмасом, что позволяет предположить участие НВ в нейротоксичности, вызванной акролеином [44]. Таким образом, акролеин индуцирует окислительный стресс, конъюгацию белков и гибель клеток в чёрной субстанции, что приводит к НВ [43]. В исследованиях показано, что акролеин является ключевым медиатором нейродегенеративных процессов у крыс с дефицитом дофамина. Так, снижение концентрации акролеина с помощью димеркапрола значительно уменьшает повреждение тканей и двигательную дисфункцию, типичные для БП. Введение акролеина мышам вызывает когнитивные нарушения

наряду с отложением Аβ и повышенное фосфорилирование тау-белка. Внутривенное введение акролеина в дозе 2,5 мг/кг/сут в течение 8 недель приводит к колебаниям уровня окислительных маркеров, таких как супероксиддисмутаза и малоновый диальдегид. Кроме того, в коре головного мозга и гиппокампе было обнаружено, что активность фермента BACE1 повышается наряду со снижением экспрессии дезинтегрина и металлопротеиназного домена, содержащего белок 10 (ADAM-10), участвующего в протеолитическом расщеплении APP, что предотвращает образование Аβ [39, 45]. Акролеин, проявляет выраженные провоспалительные свойства, так же как LPS индуцирует фосфорилирование ERK и активирует микроглию, увеличивает уровни TNF-α и ЦОГ-2, активирует каспазу 1, гемооксигеназу-1 (НО-1), и миграцию клеток. В другом исследовании было показано, что акролеин в дозе 3 мг/кг/сут при введении в течение 2 недель снижает уровень антиоксидантов и активирует путь MAPK, также было обнаружено, что акролеин индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка, активируя путь JNK/p38/ERK1/2 наряду с увеличением концентрации Аβ [46]. Окислительный стресс, по-видимому, является одним из основных механизмов, лежащих в основе нейротоксичности, вызванной акролеином. Сообщается, что из-за своей высокой реактивности акролеин повреждает клеточные мембраны и мембраны митохондрий, вызывая образование липидных радикалов, непосредственно реагирующих с белками, липидами и ДНК [47]. Значительное число исследований было сосредоточено на окислительном повреждении, вызванном акролеином, включая апоптоз, некроз и некроптоз [43]. Предполагается, что в дополнение к окислительным механизмам клеточные сигнальные пути участвуют в цитотоксичности, вызываемой акролеином. Например, ингибиторы пути PI3K/AKT усиливают индуцированную акролеином гибель клеток. Напротив, ингибиторы ERK-киназы подавляют гибель клеток, индуцированную акролеином, что указывает на роль пути MAPK-ERK в развитии цитотоксичности, индуцированной акролеином [45]. Соответственно, клеточные сигнальные пути могут быть использованы в качестве терапевтической мишени для индуцированной акролеином цитотоксичности.

D-галактоза. D-галактоза (D-gal) — моносахарид из группы гексоз, изомер глюкозы, который в основном образуется из лактозы, содержащейся в молоке. D-gal синтезируется эндогенно, входит в состав гликолипидов и гликопротеинов, получаемых из различных пищевых продуктов, её избыток приводит к окислительному стрессу, НВ, синаптической дисфункции и ухудшению памяти [48]. Согласно исследованиям [49], в мозге мышей, которым вводили D-gal, наблюдалось снижение уровня Sirt1, Nrf-2 и НО-1. Следовательно, окислительный стресс, вызванный D-gal, может быть частично обусловлен по-

давлением эндогенных антиоксидантных механизмов [50]. Хроническое введение D-gal вызывает активацию каспаз через p-JNK/NF-κB, которые участвуют в нейродегенерации [51]. При введении D-gal в высоких концентрациях запускается образование АФК, что приводит к образованию продуктов повышенного гликирования (AGE), которые не подвергаются метаболизму, но ускоряют процесс старения мозга. АФК усиливает экспрессию белка-предшественника амилоида (APP) [52]. Образующийся таким образом APP обычно подвергается последовательному расщеплению ферментами β-секретазой (BACE1) и γ-секретазой, что приводит к образованию Аβ [48]. Увеличение АФК может привести к быстрому перемещению NF-κB из цитозоля в ядро, что влечёт за собой повышение уровня воспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и IL-1β. Так, после перорального введения мышам D-gal в течение 9 недель концентрации TNF-α, IL-1β и IL-6 в сыворотке крови были заметно повышены. Накапливающиеся AGE при избытке D-gal связаны с определёнными рецепторами, в частности с RAGE, обнаруженными на клеточных мембранах воспалительных клеток и нейронов [53]. Связь между AGE и RAGE способствует развитию НВ путём стимуляции микроглии и связанного с ней пути NF-κB. Показано, что старение, вызванное D-gal, приводит к развитию НВ через взаимодействия AGEs/RAGE/NF-κB наряду с повышением уровня цитокинов, таких как IL-6, TNF-α и IL-1β. [54]. Также хроническое введение D-gal вызывает активацию каспаз через p-JNK/NF-κB, которые участвуют в нейродегенерации [51]. D-gal, вероятно, активирует путь p-JNK/NF-κB. Последнее подтверждается результатами о повышении экспрессии p-JNK/NF-κB у мышей, которым вводили D-gal, также она может запускать выработку свободных радикалов, что приводит к окислительному стрессу посредством образования MDA с повышением уровня перекисного окисления липидов и последующим апоптозом [55, 56]. Таким образом, многочисленные исследования показали, что избыток D-gal приводит к нарушению метаболизма из-за снижения активности Na⁺, K⁺, АТФазы, чрезмерному окислительному стрессу, из-за усиления перекисного окисления липидов и снижения активности супероксиддисмутазы [57], повреждению нейронов из-за ускоренного гликирования [58], НВ [3] и повышению образования амилоидных бляшек, фосфорилированию тау и изменениям экспрессии генов в гиппокампе [17, 59]. В совокупности экспериментальные модели нейрональной дисфункции, вызванные D-gal, могут являться перспективными моделями нейродегенеративных расстройств [48].

В табл. 1 представлено сравнение вышеупомянутых *in vivo* моделей с указанием их достоинств и недостатков.

Таблица 1

Table 1

Сравнение *in vivo* моделей нейровоспаления

In vivo models of neuroinflammation

Модель	Основные вовлечённые медиаторы	Ключевые оцениваемые параметры	Достоинства (+) / Недостатки (-)	Клиническая релевантность
Системное введение LPS (в/б, в/в)	TNF- α , IL-6, COX-2, iNOS, активация микроглии/астроглии	Цитокины в сыворотке, мозге, экспрессия генов, белков воспаления, активация глии (Ib1, GFAP), поведенческие изменения	+ Простота, воспроизводимость, выраженный ответ - Острое системное воспаление, неспецифичное для ЦНС	Сепсис-ассоциированная энцефалопатия, связь периферического воспаления с ЦНС
Интрацеребральное введение LPS	TNF- α , IL-6, MCP-1 активация микроглии/астроглии, окислительный стресс	Локальные уровни цитокинов, активация глии, гибель нейронов, проницаемость ГЭБ, нарушение поведения	+ Локальное сильное воспаление в ЦНС - Инвазивность, травматичность, острое течение	Очаговое нейровоспаление (начало нейродегенеративных процессов)
Интрацеребральное введение STZ	Окислительный стресс (ROS), TNF- α , IL-6, активация микроглии/астроглии, снижение инсулиновой сигнализации	Когнитивный дефицит (лабиринты), маркеры окислительного стресса, уровни цитокинов, активность глии, патология митохондрий, метаболизм глюкозы в мозге	+ Моделирует спорадическую БА, метаболическую дисфункцию мозга (инсулинорезистентность) - Высокая острая токсичность, требует точной дозировки, может вызвать судороги, летальность	Спорадическая БА, диабет 3 типа, связь метаболизма и нейровоспаления
Интраиптокам-пальное введение ОКА	Активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, окислительный стресс, гиперфосфорилирование тау (p-tau)	Образование клубков p-tau, гибель нейронов, активация глии (Ib1, GFAP), уровни цитокинов, когнитивный дефицит (пространственная память), синаптическая дисфункция	+ Быстрая индукция тау-патологии и связанного нейровоспаления, хорошая воспроизводимость в месте инъекции - Острое/подострое течение, локальная патология (не вся ЦНС), токсичность	Таупатии (БА, лобно-височная деменция, PSP, CBD), роль воспаления в тау-патологии
Интрацеребральное введение колхицина	Активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, окислительный стресс, нарушение аксонального транспорта	Гибель нейронов (особенно в гиппокампе), активация глии, уровни цитокинов, когнитивный дефицит, признаки демиелинизации, снижение нейротенеза	+ индуцирует нейротенезацию и воспаление, Модель нарушения аксонального транспорта - высокая токсичность и летальность, неспецифическое повреждение, острое течение	Нейродегенеративные заболевания с нарушением аксонального транспорта, роль нейровоспаления в ответ на повреждение нейронов
Системное (в/б) и интрацеребральное введение Poly:I:C	TNF- α , IL-6, IFN- γ (при адаптивном ответе), активация микроглии/астроглии (TLR3, MDA5)	Цитокины в сыворотке/мозге, экспрессия интерферон-стимулированных генов (ISG), активация глии, поведенческие изменения (когнитивные, аффективные), проницаемость ГЭБ	+ Модулирует вирусную инфекцию/воспалительный ответ (TLR3/RIG-I), актуально для исследований нейроразвития и психиатрии - Системное введение, преимущественно периферическое воспаление, травматичность, ответ зависит от дозы, возраста, пути	Вирусные инфекции ЦНС (врождённые, энцефалиты), материнская иммунная активация (MIA) и риск шизофрении/аутизма, «постковидный» синдром
Интрацеребральное введение A β	Активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, ROS, комплемент, сам A β	Формирование A β -бляшек (при инъекции фибрилл), активация глии (около места инъекции), уровни цитокинов, гибель нейронов, синаптическая токсичность, когнитивный дефицит	+ Прямое изучение роли A β в индукции нейровоспаления, быстрее и дешевле трангенных моделей - Острое/подострое воспаление, локальный эффект, механическое повреждение, не воспроизводит полную картину БА	Роль A β как индуктора нейровоспаления при БА, тестирование терапевтических стратегий
Интрацеребральное введение акролеина	Окислительный стресс (4-HNE, MDA), активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6, поврежденные белков/липидов	Маркеры окислительного стресса (4-HNE, MDA), активация глии, гибель нейронов, уровни цитокинов, поведенческий дефицит, проницаемость ГЭБ	+ Моделирует окислительный стресс и вторичное воспаление, релевантно для травмы и нейродегенерации - Высокая реактивность и токсичность, сложность контроля дозы, острое повреждение, неспецифический эффект	Вторичное повреждение при ЧМТ, инсульты, нейродегенеративных заболеваниях (БА, БП), где акролеин генерируется <i>in situ</i>
Хроническое (6–8 недель) системное введение (подкожно, в/б) D-gal	Повышенные AGEs (конечные продукты гликирования), RAGE, окислительный стресс (ROS), активация микроглии/астроглии, TNF- α , IL-6,	Когнитивный дефицит (память, обучение), маркеры окислительного стресса (SOD, CAT, GSH, MDA), уровни цитокинов, активация глии, синаптическая пластичность, маркеры старения (p16, p21)	+ Модель ускоренного старения и связанное с ним воспаление, относительно проста и малоннвазивна - Медленное развитие, системные эффекты (катаракта, инсулинорезистентность), индивидуальная вариабельность ответа	Возрастное нейровоспаление, снижение когнитивных функций при старении, связь метаболических нарушений и нейродегенерации

Заключение / Conclusion

В статье (часть 1) описаны основные модели НВ на животных, вызванные введением разных агентов, с перечислением особенностей происходящих процессов в зависимости от выбора модели и протокола

исследования. Приведённые данные можно использовать при выборе экспериментальных моделей в изучении процессов, происходящих при нейродегенеративных заболеваниях, в основе которых лежит НВ, а также для поиска дальнейшей их терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России № FGFG-2025.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Фирстова Юлия Юрьевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: firstova_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

РИНЦ SPIN-код: 8608-6670

Julia Yu. Firstova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: firstova_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

RSCI SPIN code: 8608-6670

Васильева Екатерина Валерьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: vasileva_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>

РИНЦ SPIN-код: 1054-4872

Ekaterina V. Vasileva — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: vasileva_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>

RSCI SPIN code: 1054-4872

Абдуллина Алия Анвяровна — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: abdullina_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

РИНЦ SPIN-код: 9781-1554

Aliya A. Abdullina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: abdullina_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

RSCI SPIN-code: 9781-1554

Зайнуллина Лиана Фанзилевна — к. б. н., в. н. с., заведующий лабораторией молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: zainullina_lf@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>
РИНЦ SPIN-код: 6599-4243

Liana F. Zainullina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: zainullina_lf@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>
RSCI SPIN-code: 6599-4243

Список литературы / References

1. Mayne K, White JA, McMurrin CE, et al. Aging and Neurodegenerative Disease: Is the Adaptive Immune System a Friend or Foe? *Front Aging Neurosci.* 2020 Sep 23;12:572090. doi: 10.3389/fnagi.2020.572090.
2. Shi Q, Chowdhury S, Ma R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci Transl Med.* 2017 May 31;9(392):eaa6295. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6295.
3. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jul 12;8(1):267. doi: 10.1038/s41392-023-01486-5.
4. Krstic D, Madhusudan A, Doehner J, et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation.* 2012 Jul 2;9:151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151.
5. Nazem A, Sankowski R, Bacher M, Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2015 Apr 17;12:74. doi: 10.1186/s12974-015-0291-y.
6. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al; Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa1211851.
7. Naj AC, Jun G, Beecham GW, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011 May;43(5):436-41. doi: 10.1038/ng.801.
8. Saxena S, Kruys V, Vamecq J, Maze M. The Role of Microglia in Perioperative Neuroinflammation and Neurocognitive Disorders. *Front Aging Neurosci.* 2021 May 28;13:671499. doi: 10.3389/fnagi.2021.671499.
9. Кузьмин Е.А., Шамитко З.В., Пьявченко Г.А., и др. Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепно-мозговой травмы и нейродегенеративных заболеваний: обзор литературы. *Сеченовский вестник.* 2024;15(1):20-35. [Kuzmin EA, Shamitko ZV, Pivachenko GA, et al. Biomarkers of neuroinflammation in the diagnosis of traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: a literature review. *Sechenov Medical Journal.* 2024;15(1):20-35. (In Russ.).] doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35.
10. Olanrewaju AA, Hakami RM. The Messenger Apps of the cell: Extracellular Vesicles as Regulatory Messengers of Microglial Function in the CNS. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020 Sep;15(3):473-486. doi: 10.1007/s11481-020-09916-9.
11. Rapaka D, Adiuokuw PC, Bitra VR. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *MethodsX.* 2022 Nov 24;9:101933. doi: 10.1016/j.mex.2022.101933.
12. Mostafavinia A, Amini A, Ghorishi SK, et al. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Lab Anim Res.* 2016 Sep;32(3):160-165. doi: 10.5625/lar.2016.32.3.160.
13. Kamat PK. Streptozotocin induced Alzheimer's disease like changes and the underlying neural degeneration and regeneration mechanism. *Neural Regen Res.* 2015 Jul;10(7):1050-2. doi: 10.4103/1673-5374.160076.
14. Kadhim HJ, Al-Mumen H, Nahi HH, Hamidi SM. Streptozotocin-induced Alzheimer's disease investigation by one-dimensional plasmonic grating chip. *Sci Rep.* 2022 Dec 19;12(1):21878. doi: 10.1038/s41598-022-26607-y.
15. Ravelli KG, Rosário BD, Camarini R, et al. Intracerebroventricular Streptozotocin as a Model of Alzheimer's Disease: Neurochemical and Behavioral Characterization in Mice. *Neurotox Res.* 2017 Apr;31(3):327-333. doi: 10.1007/s12640-016-9684-7.
16. Noor NA, Hosny EN, Khadrawy YA, et al. Effect of curcumin nanoparticles on streptozotocin-induced male Wistar rat model of Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* 2022 Feb;37(2):343-357. doi: 10.1007/s11011-021-00897-z.
17. Dhapola R, Sarma P, Medhi B, et al. Recent Advances in Molecular Pathways and Therapeutic Implications Targeting Mitochondrial Dysfunction for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2022 Jan;59(1):535-555. doi: 10.1007/s12035-021-02612-6.
18. Yilmaz ŞG, Almasri S, Karabulut YY, et al. Okadaic Acid-Induced Alzheimer's in Rat Brain: Phytochemical Cucurbitacin E Contributes to Memory Gain by Reducing TAU Protein Accumulation. *OMICS.* 2023 Jan;27(1):34-44. doi: 10.1089/omi.2022.0175.
19. Neha, Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life Sci.* 2014 Jul 30;109(2):73-86. doi: 10.1016/j.lfs.2014.05.017.
20. Xu AH, Yang Y, Sun YX, Zhang CD. Exogenous brain-derived neurotrophic factor attenuates cognitive impairment induced by okadaic acid in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2018 Dec;13(12):2173-2181. doi: 10.4103/1673-5374.241471.
21. Nasiripour S, Zamani F, Farasatinasab M. Can Colchicine as an Old Anti-Inflammatory Agent Be Effective in COVID-19? *J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;60(7):828-829. doi: 10.1002/jcph.1645.
22. Bakhta O, Blanchard S, Guihot AL, et al. Cardioprotective Role of Colchicine Against Inflammatory Injury in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Sep;23(5):446-455. doi: 10.1177/1074248418763611.
23. Sil S, Ghosh T. Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer's Disease. *J Neuroimmunol.* 2016 Feb 15;291:115-24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.003.
24. Kumar A, Seghal N, Naidu PS, et al. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacol Rep.* 2007 May-Jun;59(3):274-83.
25. Ganguly R, Guha D. Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by *Moringa oleifera*. *Indian J Med Res.* 2008 Dec;128(6):744-51.
26. Saini N, Singh D, Sandhir R. Bacopa monnieri prevents colchicine-induced dementia by anti-inflammatory action. *Metab Brain Dis.* 2019 Apr;34(2):505-518. doi: 10.1007/s11011-018-0332-1.
27. da Silva AAF, Fiadeiro MB, Bernardino LI, et al. "Lipopolysaccharide-induced animal models for neuroinflammation - An overview". *J Neuroimmunol.* 2024 Feb 15;387:578273. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578273.
28. Skrzypczak-Wiercioch A, Sałat K. Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. *Molecules.* 2022 Aug 26;27(17):5481. doi: 10.3390/molecules27175481.
29. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8;100(14):8514-9. doi: 10.1073/pnas.1432609100.
30. Li R, Zhou Y, Zhang S, et al. The natural (poly)phenols as modulators of microglia polarization via TLR4/NF-κB pathway exert anti-inflammatory activity in ischemic stroke. *Eur J Pharmacol.* 2022 Jan 5;914:174660. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174660.
31. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *J Biomed Sci.* 2017 Aug 24;24(1):60. doi: 10.1186/s12929-017-0370-8.
32. Sanfeliu C, Bartra C, Suñol C, Rodríguez-Farré E. New insights in animal models of neurotoxicity-induced neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2024 Jan 8;17:1248727. doi: 10.3389/fnins.2023.1248727.
33. de Oliveira AC, Yousif NM, Bhatia HS, et al. Poly(I:C) increases the expression of mPGES-1 and COX-2 in rat primary microglia. *J Neuroinflammation.* 2016 Jan 18;13:11. doi: 10.1186/s12974-015-0473-7.

34. Steer SA, Moran JM, Christmann BS, et al. Role of MAPK in the regulation of double-stranded RNA- and encephalomyocarditis virus-induced cyclooxygenase-2 expression by macrophages. *J Immunol.* 2006 Sep 1;177(5):3413-20. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3413.
35. Budni J, de Oliveira J. Amyloid beta 1–42-induced animal model of dementia: a review. In: Martin CR, Preedy VR, editors. *The Neuroscience of Dementia.* Academic Press; 2020. p. 865-880. doi: 10.1016/B978-0-12-815868-5.00054-2.
36. Kubo T, Nishimura S, Kumagai Y, Kaneko I. In vivo conversion of racemized beta-amyloid (ID-Ser 26]A beta 1-40) to truncated and toxic fragments (ID-Ser 26]A beta 25-35/40) and fragment presence in the brains of Alzheimer's patients. *J Neurosci Res.* 2002 Nov 1;70(3):474-83. doi: 10.1002/jnr.10391.
37. Zhang S, Wang P, Ren L, et al. Protective effect of melatonin on soluble Aβ1-42-induced memory impairment, astrogliosis, and synaptic dysfunction via the Musashi1/Notch1/Hes1 signaling pathway in the rat hippocampus. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Sep 15;8(1):40. doi: 10.1186/s13195-016-0206-x.
38. Samant NP, Gupta GL. Avicularin Attenuates Memory Impairment in Rats with Amyloid Beta-Induced Alzheimer's Disease. *Neurotox Res.* 2022 Feb;40(1):140-153. doi: 10.1007/s12640-021-00467-2.
39. Shi R, Page JC, Tully M. Molecular mechanisms of acrolein-mediated myelin destruction in CNS trauma and disease. *Free Radic Res.* 2015;49(7):888-95. doi: 10.3109/10715762.2015.1021696.
40. Liu-Snyder P, McNally H, Shi R, Borgens RB. Acrolein-mediated mechanisms of neuronal death. *J Neurosci Res.* 2006 Jul;84(1):209-18. doi: 10.1002/jnr.20863.
41. Takano K, Ogura M, Yoneda Y, Nakamura Y. Oxidative metabolites are involved in polyamine-induced microglial cell death. *Neuroscience.* 2005;134(4):1123-31. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.014.
42. Jia Z, Zhu H, Li Y, Misra HP. Cruciferous nutraceutical 3H-1,2-dithiole-3-thione protects human primary astrocytes against neurocytotoxicity elicited by MPTP, MPP(+), 6-OHDA, HNE and acrolein. *Neurochem Res.* 2009 Nov;34(11):1924-34. doi: 10.1007/s11064-009-9978-8.
43. Wang YT, Lin HC, Zhao WZ, et al. Acrolein acts as a neurotoxin in the nigrostriatal dopaminergic system of rat: involvement of α-synuclein aggregation and programmed cell death. *Sci Rep.* 2017 Apr 12;7:45741. doi: 10.1038/srep45741.
44. Chen C, Lu J, Peng W, et al. Acrolein, an endogenous aldehyde induces Alzheimer's disease-like pathologies in mice: A new sporadic AD animal model. *Pharmacol Res.* 2022 Jan;175:106003. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106003.
45. Huang YJ, Jin MH, Pi RB, et al. Acrolein induces Alzheimer's disease-like pathologies *in vitro* and *in vivo*. *Toxicol Lett.* 2013 Mar 13;217(3):184-91. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.12.023.
46. Rashedinia M, Lari P, Abnous K, Hosseinzadeh H. Protective effect of crocin on acrolein-induced tau phosphorylation in the rat brain. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2015;75(2):208-19. doi: 10.55782/ane-2015-2029.
47. Li L, Jiang L, Geng C, et al. The role of oxidative stress in acrolein-induced DNA damage in HepG2 cells. *Free Radic Res.* 2008 Apr;42(4):354-61. doi: 10.1080/10715760802008114.
48. Daroi PA, Dhage SN, Juvekar AR. p-Coumaric acid protects against D-galactose induced neurotoxicity by attenuating neuroinflammation and apoptosis in mice brain. *Metab Brain Dis.* 2022 Oct;37(7):2569-2579. doi: 10.1007/s11011-022-01007-3.
49. Chen P, Chen F, Zhou BH. Leonurine ameliorates D-galactose-induced aging in mice through activation of the Nrf2 signalling pathway. *Aging (Albany NY).* 2019 Sep 17;11(18):7339-7356. doi: 10.18632/aging.101733.
50. Ahmad A, Ali T, Rehman SU, Kim MO. Phytomedicine-Based Potent Antioxidant, Fisetin Protects CNS-Insult LPS-Induced Oxidative Stress-Mediated Neurodegeneration and Memory Impairment. *J Clin Med.* 2019 Jun 14;8(6):850. doi: 10.3390/jcm8060850.
51. Lu J, Wu DM, Zheng YL, et al. Purple sweet potato color alleviates D-galactose-induced brain aging in old mice by promoting survival of neurons via PI3K pathway and inhibiting cytochrome C-mediated apoptosis. *Brain Pathol.* 2010 May;20(3):598-612. doi: 10.1111/j.1750-3639.2009.00339.x.
52. Ko SY, Ko HA, Chu KH, et al. The Possible Mechanism of Advanced Glycation End Products (AGEs) for Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2015 Nov 20;10(11):e0143345. doi: 10.1371/journal.pone.0143345.
53. Villa M, Parravano M, Micheli A, et al. A quick, simple method for detecting circulating fluorescent advanced glycation end-products: Correlation with *in vitro* and *in vivo* non-enzymatic glycation. *Metabolism.* 2017 Jun;71:64-69. doi: 10.1016/j.metabol.2017.03.004.
54. Li W, Wang S, Wang H, Wang J, Jin F, Fang F, Fang C. Astragaloside IV Prevents Memory Impairment in D-galactose-induced Aging Rats Via the AGEs/RAGE/ NF-κB Axis. *Arch Med Res.* 2022 Jan;53(1):20-28. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.05.005.
55. Rehman SU, Shah SA, Ali T, et al. Anthocyanins Reversed D-Galactose-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation Mediated Cognitive Impairment in Adult Rats. *Mol Neurobiol.* 2017 Jan;54(1):255-271. doi: 10.1007/s12035-015-9604-5.
56. Lu J, Zheng YL, Wu DM, et al. Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose. *Biochem Pharmacol.* 2007 Oct 1;74(7):1078-90. doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.007.
57. Tsai SJ, Chiu CP, Yang HT, Yin MC. s-Allyl cysteine, s-ethyl cysteine, and s-propyl cysteine alleviate β-amyloid, glycation, and oxidative injury in brain of mice treated by D-galactose. *J Agric Food Chem.* 2011 Jun 8;59(11):6319-26. doi: 10.1021/jf201160a.
58. Chowdhury AA, Gawali NB, Bulani VD, et al. In vitro antiglycating effect and in vivo neuroprotective activity of Trigonelline in d-galactose induced cognitive impairment. *Pharmacol Rep.* 2018 Apr;70(2):372-377. doi: 10.1016/j.pharep.2017.09.006.
59. Hong XP, Chen T, Yin NN, et al. Puerarin Ameliorates D-Galactose Induced Enhanced Hippocampal Neurogenesis and Tau Hyperphosphorylation in Rat Brain. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):605-17. doi: 10.3233/JAD-150566.



Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у кроликов при различных путях введения

Попов Н. С.¹, Гавриленко Д. А.¹, Баранов М. С.^{2,3}, Каурова Д. Е.²,
Мяснянко И. Н.^{2,3}, Балабаньян В. Ю.²

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ ГНЦ «Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Поиск сосудорасширяющих средств, преимущественно накапливающихся в тканях головного мозга, является актуальной задачей. Одним из лекарственных кандидатов с наличием церебральной вазодилатирующей активности является препарат ВВР2023 — производное сиднонимина.

Цель. Сравнительная оценка фармакокинетики ВВР2023 у кроликов после однократного применения при различных путях введения.

Методы. Эксперименты выполнены по перекрёстной схеме на 8 кроликах, которые получали ВВР2023 однократно в дозе 2,0 мг/кг в форме масляной эмульсии внутривентрально и ректально, в форме водного раствора ДМСО — внутривенно и внутримышечно. Забор крови осуществляли из краевой вены уха в определённых временных точках. Количественное определение ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови выполнено с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты. Установлено, что наибольшие значения биодоступности достигаются при внутримышечном введении (97,4 %). При внутривентральном и ректальном введении данный показатель составляет в среднем 46,1 и 15,3 % соответственно. Максимальная концентрация ВВР2023 в плазме крови достигается в среднем через 5 минут после внутривентрального введения и составляет в среднем 0,620 мкг/мл, значение периода полувыведения составляет в среднем 1 час. Максимальная концентрация активного метаболита ВВР2023 А в плазме крови после внутривентрального введения обнаруживается в среднем через 25 минут и составляет 0,076 мкг/мл.

Заключение. Изучена фармакокинетика активной фармацевтической субстанции лекарственного кандидата ВВР2023 у кроликов. Полученные результаты использованы при дальнейшем выборе оптимальной готовой лекарственной формы и пути введения.

Ключевые слова: фармакокинетика; сиднонимин; кролики; ВЭЖХ-МС/МС

Для цитирования:

Попов Н. С., Гавриленко Д. А., Баранов М. С., Каурова Д. Е., Мяснянко И. Н., Балабаньян В. Ю. Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у кроликов при различных путях введения. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):69–76. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-69-76>. EDN: FIKTAI

Поступила: 11.11.2025. **В доработанном виде:** 11.12.2025. **Принята к печати:** 19.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Study of the pharmacokinetics of a new sidnonymine derivative in rabbits with various routes of administration

Nikita S. Popov¹, Dmitry A. Gavrilenko¹, Mikhail S. Baranov^{2,3}, Diana E. Kaurova², Ivan N. Myasnyanko^{2,3}, Vadim Yu. Balabanyan²

¹ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The search for vasodilating agents that predominantly accumulate in brain tissues is an urgent task. One of the drug candidates with cerebral vasodilating activity is BBP2023 a derivative of sydnonyimine.

Objective. A comparative assessment of the pharmacokinetics of BBP2023 in rabbits after a single administration via different routes.

Methods. Experiments were performed using a crossover design on 8 rabbits. The rabbits received a single dose of BBP2023 at 2.0 mg/kg as an oil emulsion intragastrically and rectally, and as an aqueous DMSO solution intravenously and intramuscularly. Blood samples were collected from the marginal ear vein at specific time points. The quantitative determination of BBP2023 and its metabolites in blood plasma was performed using HPLC-MS/MS.

Results. It was found that the highest bioavailability values are achieved with intramuscular administration (97.4 %). With intragastric and rectal administration, this indicator averaged 46.1 and 15.3 %, respectively. The maximum concentration of BBP2023 in blood plasma is reached on average 5 minutes after intragastric administration and averages 0.620 µg/ml; the half-life value averages 1 hour. The maximum concentration of the active metabolite BBP2023 A in blood plasma after intragastric administration is detected on average after 25 minutes and is 0.076 µg/ml.

Conclusion. The pharmacokinetics of the active pharmaceutical substance of drug candidate BBP2023 was studied in rabbits. The results obtained were used for the subsequent selection of the optimal finished dosage form and route of administration.

Keywords: pharmacokinetics; sydnonyimines; rabbits; HPLC-MS/MS

For citations:

Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Balabanyan VYu. Study of the pharmacokinetics of a new sidnonymine derivative in rabbits with various routes of administration. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):69–76. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-69-76>. EDN: FIKTAI

Received: 11.11.2025. **Revision received:** 11.12.2025. **Accepted:** 19.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Поиск лекарственных кандидатов, улучшающих мозговое кровообращения, является актуальной и востребованной задачей фармакологии [1]. Данные средства могут применяться в терапии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), вызванных хронической ишемией головного мозга, а также последствий острых нарушений мозгового кровообращения [2]. Среди лекарственных средств, улучшающих трофику тканей ЦНС, важное место занимают вазодилататоры: блокаторы медленных кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин) [3], блокаторы 5-НТ₂-рецепторов (нафтидрофурил) [4], альфа-адреноблокаторы и миотропные спазмолитические средства (ницерголин) [5], блокаторы натриевых каналов и фосфодиэстеразы I подтипа (винпоцетин) [6].

Перспективной химической группой для поиска лекарственных кандидатов, обладающих сосудорасширяющей активностью, являются сиднонимины [7]. Единственным представителем данной группы, в настоящее время реализуемым на территории Российской Федерации, является молсидомин. Данный препарат применяется в качестве антиангинального средства, реализуя свою активность за счёт высвобождения оксида азота и последующего расширения крупных коронарных сосудов, вен, а также снижения постнагрузки на сердце [8, 9]. При этом данный препарат не обладает преимущественным накоплением в определённых тканях организма и оказывает системное вазодилатирующее действие, вызывая ряд нежелательных эффектов (снижение артериального давления, коллапс) [10].

Таким образом, поиск сосудорасширяющих средств группы сиднониминов, преимущественно накапливающихся в определённых тканях организма, является актуальной задачей. Одним из таких лекарственных кандидатов является препарат с лабораторным шифром ВВР2023. Наличие в структуре молекулы углеводородного радикала придаёт веществу гидрофобные свойства, что позволяет ему накапливаться в тканях организма, богатых липидами (головной мозг, сальник). Предварительные исследования фармакокинетики ВВР2023 у крыс показали преимущественное биораспределение вещества в структуры головного мозга с последующим достоверным повышением уровня оксида азота [11] и цГМФ [12] в тканях по сравнению с применением молсидомина в эквимоллярных дозах [13]. Реализация центрального сосудорасширяющего эффекта у ВВР2023 продемонстрирована у кроликов по увеличению просвета базилярной артерии, выявленного с помощью ультразвуковой доплерографии.

По результатам предварительного исследования биотрансформации ВВР2023 у мышей установлено, что из исходной молекулы под действием ферментов

печени за счёт отщепления защитной этоксикарбонильной группы образуется активный метаболит (ВВР2023 А), который при физиологических значениях pH высвобождает оксид азота (рис. 1). Этот процесс приводит к образованию метаболита ВВР2023 С, из которого при дальнейшей биотрансформации происходит образование геранамина, обладающего психостимулирующей активностью [14].

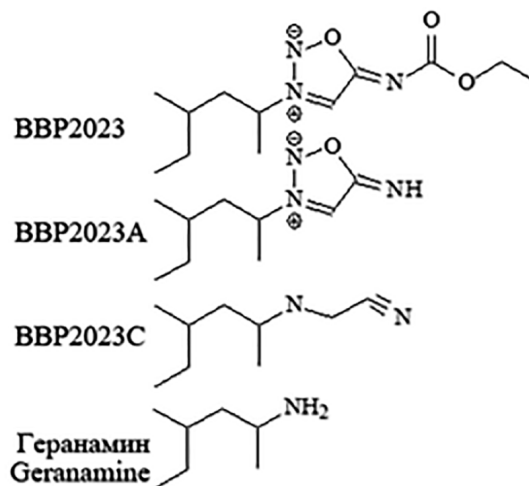


Рис. 1. Структурные формулы ВВР2023 и его метаболитов

Fig. 1. Structures of ВВР2023 and its metabolites

По результатам предварительных исследований было установлено, что ВВР2023 относится к веществам 3-го класса опасности по классификации ГОСТ 12.1.007-76, DL₅₀ для мышей составляет 2176,5 (95 % ДИ: 1012,3–3340,8) мг/кг.

Важным этапом доклинических исследований при разработке оригинальных лекарственных средств является изучение фармакокинетики с определением оптимального пути введения. Таким образом, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка фармакокинетики ВВР2023 у кроликов после однократного применения при различных путях введения.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты были выполнены на базе научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России с разрешения Локального этического комитета (протокол заседания № 5 от 19.06.2024 г.) на 8 кроликах породы Советская шиншилла мужского пола массой 3,4±0,2 кг, полученных из питомника Филиал «Электрогорский» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Время адаптации перед началом экспериментов составляло не менее 14 дней. Индивидуальные клетки с животными находились в виварии в контролируемых условиях окружающей среды (20–26 °С и 30–70 % относительная влажность).

В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и осуществлялась 8-10-кратная смена объёма воздуха в час. Кролики получали полнорационный комбикорм ПК 90-30582 (ООО «Лабораторкорм») для взрослых кроликов *ad libitum*, животных поили фильтрованной водопроводной водой. Чистка клеток осуществлялась ежедневно, бутылки с водой заменяли на новые каждый день. Влажная уборка комнаты содержания проводилась ежедневно.

Животные получали ВВР2023 однократно в дозе 2,0 мг/кг (в выбранной дозе препарат продемонстрировал наличие церебральной вазодилатирующей активности) в форме масляной эмульсии внутривенно и ректально, в форме водного раствора ДМСО — внутривенно и внутримышечно. Исходный раствор ВВР2023 в ДМСО (20 мг/мл) готовили в мерной колбе вместимостью 25 мл путём растворения отвешенной на аналитических весах ВЛ-124 (Госметр, Россия) точной навески массой 500 мг. Масляный раствор исследуемого вещества с концентрацией 8 мг/мл готовили аналогичным образом. Приготовленные растворы хранили при температуре +4 °С не более 14 дней.

Масляную эмульсию для внутривенного и ректального введения готовили следующим образом: в мерную колбу вместимостью 200 мл вносили около 100 мл деионизированной воды и 10,0 г гуммиарабика, используемого в качестве эмульгатора. После растворения гуммиарабика в колбу вносили 20 мл раствора ВВР2023 в кукурузном масле, перемешивали путём встряхивания в течение 1 минуты. Содержимое колбы доводили до метки деионизированной водой, после чего переносили в блендер, гомогенизировали до однородного состояния в течение 10 минут. Перед каждым введением эмульсии подопытным животным дополнительно производили гомогенизацию в течение 10 секунд с последующим отстаиванием в течение 1 минуты для удаления пузырьков воздуха. Результаты оценки количественного содержания ВВР2023 в полученной эмульсии подтвердили сохранность исходной концентрации вещества в течение 1 недели. Готовую лекарственную форму хранили при +4 °С не более 7 суток, перед каждым введением доводили температуру эмульсии до комнатной. Для обеспечения индивидуальных доз масляную эмульсию дозировали по объёму, не превышая максимально допустимых значений для возраста животных. Внутривенное и ректальное введение препарата кроликам осуществляли через зонд.

Исходный раствор субстанции ВВР2023 в ДМСО использовали для получения водных растворов для парентерального введения. Рассчитанный объём исходного раствора для получения определённой дозы отмеривали с помощью автоматического дозатора, после чего переносили в одноразовую стерильную пробирку вместимостью 15 мл. Вносили изотонический раствор (0,9 %) натрия хлорида до получения концентрации ДМСО не более 2 %, после чего перемешивали на вортексе в течение 10 секунд. Полученный

объём раствора не превышал допустимые значения при внутривенном и внутримышечном введении кроликам. Перед введением раствор фильтровали через мембранный шприцевой фильтр с размером пор 0,22 мкм. Дозирование препарата осуществляли по объёму с помощью одноразовых медицинских шприцов. Внутривенное введение кроликам осуществляли в краевую вену уха через венозный периферический катетер, внутримышечное введение проводили в бедренную мышцу. Животные были лишены пищи за 12 часов до введения препарата, доступ к питьевой воде не был ограничен.

Исследования проводили по перекрёстной схеме. Выбор двухпериодного перекрёстного в 2 последовательностях исследования с приёмом однократной дозы обусловлен обычно наблюдаемой высокой индивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров у кроликов, а также установленным на этапе скрининговых исследований низким значением периода полувыведения ВВР2023, позволяющим обеспечить 2-недельный период отмывки [15].

В ходе проведения эксперимента забор крови у кроликов осуществляли из краевой вены уха, с этой целью животным заранее были установлены периферические венозные катетеры (22G 0,7×19 мм). За 3 суток до проведения эксперимента у каждого кролика отбирали по 10 мл интактной крови, отделяли плазму, которую затем использовали для разбавления образцов. Забор крови после внутривенного, ректального и внутримышечного введения препарата осуществляли в следующих временных точках: 0,084; 0,17; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24 и 48 часов. После внутривенного введения раствора ВВР2023 образцы крови получали в следующих временных точках 0,017; 0,034; 0,084; 0,17; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24 и 48 часов.

Так как в образцах содержится активный метаболит ВВР2023 А, самопроизвольно распадающийся при физиологических значениях pH крови, биоматериал собирали с помощью одноразовых шприцов (1 мл), в которые заранее вносили 10 мкл 2М цитратного буферного раствора со значением pH = 1,9. Такой способ стабилизации активного метаболита также предотвращал коагуляцию крови по причине связывания ионов кальция. Полученную таким образом кровь немедленно переносили в пробирки Эппендорфа объёмом 0,5 мл и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. С целью дополнительной стабилизации ВВР2023 и его метаболитов полученную плазму в объёме 100 мкл немедленно добавляли в заранее подготовленные промаркированные пробирки Эппендорфа, содержащие 400 мкл охлажденного до температуры -28 °С раствора внутреннего стандарта (IS, N-(этоксикарбонил)-3-(4-метилпентан-2-ил) сиднонимин, 100 нг/мл) в метаноле с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты, смешивали на вортексе в течение 30 секунд и помещали в морозильную камеру. Вместе с этим 20 мкл полученной в первые

5 временных точек плазмы смешивали с 180 мкл заранее полученной интактной плазмы, после чего 100 мкл полученного разведения подвергали пробоподготовке аналогичным образом. Образцы плазмы до и после разбавления, а также полученные экстракты хранили до проведения анализа при температуре $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, транспортировали в бионалитическую лабораторию на сухом льду. Время от момента получения стабильных экстрактов до хроматографического анализа не превышало 14 суток. В бионалитической лаборатории полученные экстракты центрифугировали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 минут, 50 мкл супернатанта переносили в одноразовые полиэтиленовые вставки в хроматографические виалы и помещали в автосамплер хроматографа.

Количественное определение ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови кроликов осуществляли с помощью валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики с аналитическим диапазоном от 5,0 до 5000 нг/мл. Разделение проводили на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6×50 мм, 5 мкм с предколонкой Phenomenex C18 4,0×3 мм, элюирование осуществляли смесью деионизированной воды и ацетонитрила с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты в градиентном режиме. Хроматографирование выполняли с помощью ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), детектирование осуществляли с использованием масс-спектрометра Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) в режиме MRM.

Концентрации аналитов были рассчитаны с помощью ПО Analyst 1.6.3 (AB Sciex) по калибровочным графикам зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь IS, от номинальной концентрации аналита.

Статистическая обработка и фармакокинетический анализ результатов исследования были выполнены с помощью ПО Microsoft Office Excel 365. Для обнаружения выбросов использовали статистический

тест Граббса. Исключение выброса проводили только в случае его значительного влияния и искажения фармакокинетических данных. Расчёт фармакокинетических параметров был проведён по индивидуальным значениям концентрации ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови кроликов. Набор основных определяемых фармакокинетических параметров определён в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [16] и включает: AUC_{last} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества — время» от момента введения до последней точки с измеряемой концентрацией; AUC_{inf} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества — время» от момента введения до бесконечности; T_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови; C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови; $T_{1/2}$ — период полувыведения — период, за который выводится половина массы лекарственного вещества из плазмы крови; k_{el} — константа скорости элиминации вещества из плазмы крови; MRT — среднее время удержания препарата в системном кровотоке; F — абсолютная биодоступность.

Результаты и их обсуждение/ Results and discussion

На рис. 2 представлен фрагмент хроматограммы стандартного образца плазмы крови кроликов с концентрацией ВВР2023 и его метаболитов 200 нг/мл.

На основании результатов количественного анализа образцов плазмы крови, полученных после однократного внутривенного, внутривентриального, внутримышечного и ректального введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг, были рассчитаны параметры фармако-

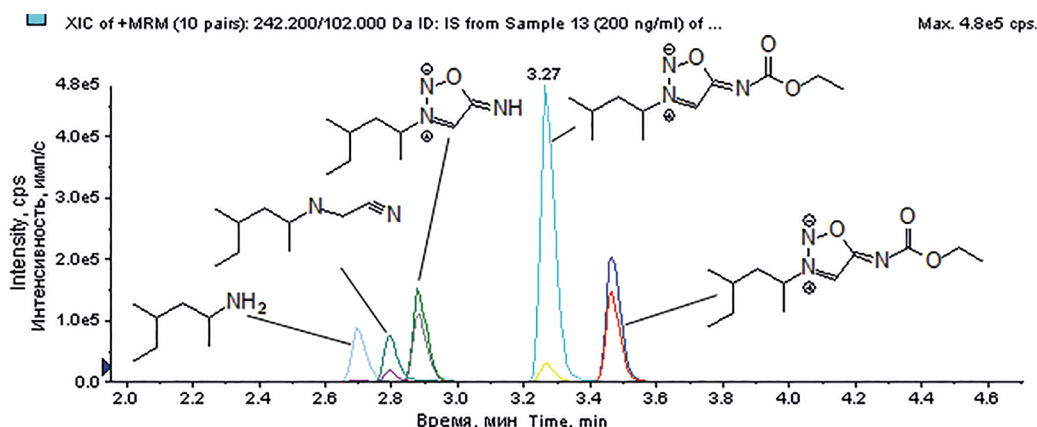


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы стандартного образца с концентрацией ВВР2023 и его метаболитов 200 нг/мл
Fig. 2. Chromatogram fragment of a standard sample with a concentration of ВВР2023 and its metabolites of 200 ng/ml

Примечания: подвижная фаза — ацетонитрил и деионизированная вода с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты; режим элюирования — градиентный; хроматографическая колонка — Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6×50 мм, 5 мкм; температура колонки — 30 °C; аликвота — 10 мкл.

Notes: mobile phase — acetonitrile and deionized water with the addition of 0.1 % formic acid; elution mode — gradient; chromatographic column — Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6×50 mm, 5 μm; column temperature — 30 °C; aliquot — 10 μl.

Таблица 1

Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров ВВР2023 в плазме крови кроликов при различных путях введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг

Table 1

Comparative characteristics of the pharmacokinetic parameters of ВВР2023 in rabbit blood plasma with different routes of administration of ВВР2023 at a dose of 2 mg/kg

ФК параметр	Путь введения							
	Внутривенно		Внутрижелудочно		Внутримышечно		Ректально	
	М	SEM	М	SEM	М	SEM	М	SEM
AUC_{last} , ч×мкг/мл	0,891	0,097	0,359	0,072	0,823	0,047	0,117	0,039
AUC_{inf} , ч×мкг/мл	0,927	0,098	0,423	0,075	0,903	0,049	0,141	0,032
C_{max} , мкг/мл	2,629	0,123	0,620	0,120	0,739	0,041	0,163	0,031
T_{max} , ч	0,017	0,000	0,109	0,017	0,209	0,071	0,084	0,000
k_{el} , 1/ч	1,063	0,083	0,674	0,087	1,009	0,014	0,648	0,105
$T_{1/2}$, ч	0,675	0,048	1,143	0,181	0,687	0,010	1,158	0,169
MRT_{last} , ч	2,096	0,033	2,380	0,117	2,771	0,030	2,064	0,064
Биодоступность, %			46,1	9,0	97,4	8,4	15,3	2,7

Таблица 2

Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров ВВР2023 А в плазме крови кроликов при различных путях введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг

Table 2

Comparative characteristics of the pharmacokinetic parameters of ВВР2023 А in rabbit blood plasma with different routes of administration of ВВР2023 at a dose of 2 mg/kg

ФК параметр	Путь введения					
	Внутривенно		Внутрижелудочно		Внутримышечно	
	М	SEM	М	SEM	М	SEM
AUC_{last} , ч×мкг/мл	0,138	0,023	0,099	0,017	0,048	0,006
AUC_{inf} , ч×мкг/мл	0,168	0,030	0,128	0,013	0,049	0,007
C_{max} , мкг/мл	0,120	0,028	0,076	0,019	0,023	0,004
T_{max} , ч	0,319	0,186	0,434	0,301	0,750	0,000
k_{el} , 1/ч	0,544	0,063	0,435	0,024	0,611	0,085
$T_{1/2}$, ч	1,420	0,216	1,611	0,102	1,177	0,137
MRT_{last} , ч	2,751	0,181	2,706	0,159	3,151	0,234

кинетики исходного соединения с использованием двухкомпарментной модели без всасывания (табл. 1). Выбор данной модели при оценке фармакокинетических параметров при внесосудистых путях введения обусловлен отсутствием достаточного количества данных о содержании исследуемого вещества в плазме крови кроликов до достижения максимальной концентрации, не позволяющим адекватно описать процесс абсорбции по причине быстрого поступления препарата в системный кровоток.

Усреднённые фармакокинетические кривые исходного соединения ВВР2023 у кроликов после одно-

кратного внесосудистого введения препарата в дозе 2 мг/кг представлены на рис. 3.

Фармакокинетические параметры активного метаболита ВВР2023 А при внутривенном, внутрижелудочном и внутримышечном однократном введении кроликам ВВР2023 в дозе 2 мг/кг представлены в табл. 2. Для ректального пути введения параметры фармакокинетики вычислить не представляется возможным по причине малого числа образцов плазмы крови с содержанием ВВР2023 А выше нижнего предела количественного определения биоаналитической методики. Усреднённые фармакокинетические кривые

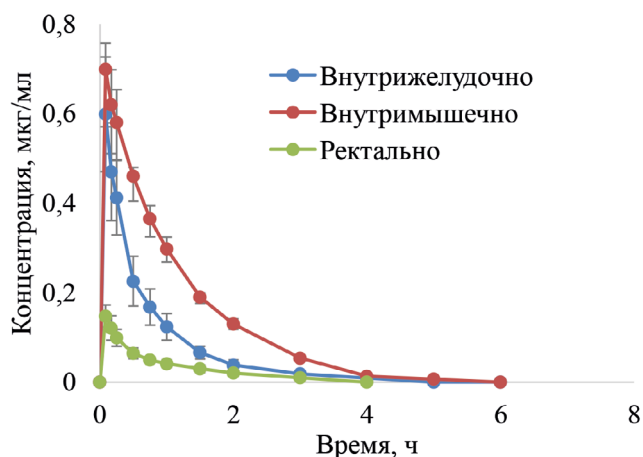


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические кривые ВВР2023 в плазме крови кроликов после однократного внесосудистого введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг

Fig. 3. Average pharmacokinetic curves of BVP2023 in rabbit blood plasma after a single extravascular administration of BVP2023 at a dose of 2 mg/kg

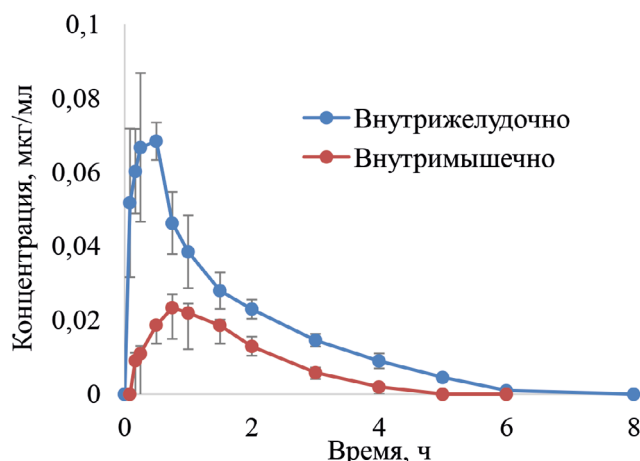


Рис. 4. Усредненные фармакокинетические кривые ВВР2023 А в плазме крови кроликов после однократного внесосудистого введения ВВР2023 в дозе 2 мг/кг

Fig. 4. Average pharmacokinetic curves of BVP2023 A in rabbit blood plasma after a single extravascular administration of BVP2023 at a dose of 2 mg/kg

активного метаболита ВВР2023 А у кроликов после однократного внутривенного и внутримышечного введения представлены на рис. 4.

Фармакокинетические параметры геранамина и метаболита ВВР2023 С вычислить не представляется возможным по причине их низких концентраций в плазме крови кроликов, выходящих за аналитический диапазон методики количественного определения.

Заключение / Conclusion

Изучена фармакокинетика лекарственного кандидата ВВР2023 у кроликов при различных путях

введения. Установлено, что наибольшие значения биодоступности достигаются при внутримышечном введении (97,4 %). При внутривенном и ректальном введении данный показатель составляет в среднем 46,1 и 15,3 % соответственно. Максимальная концентрация ВВР2023 в плазме крови достигается в среднем через 5 минут после внутривенного введения и составляет в среднем 0,620 мкг/мл, значение периода полувыведения составляет в среднем 1 час. Максимальная концентрация активного метаболита ВВР2023 А в плазме крови после внутривенного введения обнаруживается в среднем через 25 минут и составляет 0,076 мкг/мл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Попов Н. С., Гавриленко Д. А. — разработка и валидация биоаналитической методики, выполнение фармакокинетического эксперимента, обработка данных; Баранов М. С., Мяснянко И. Н. — разработка концепции исследования, синтез метаболитов, подготовка рукописи; синтез ВВР2023 и его метаболитов; Каурова Д. Е. — обзор литературы, анализ полученных результатов, подготовка рукописи; Балабаньян В. Ю. отвечал за организационную часть исследования; все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020900020-4.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Popov NS, Gavrilenco DA — development and validation of a bioanalytical method, execution of a pharmacokinetic experiment, and data processing; Baranov MS, Myasnyanko IN — development of the research concept, synthesis of metabolites, manuscript preparation; synthesis of BVP2023 and its metabolites; Kaurova DE — literature review, results analysis, manuscript preparation; Balabanyan VYu — was responsible for the organizational part of the study; all authors participated in the discussion of the results obtained.

Funding

The work was carried out within the state assignment No. 124020900020-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Попов Никита Сергеевич — к. фарм. н., зав. научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация
e-mail: ns.popov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-7414>
РИНЦ SPIN-код: 1974-7300

Гавриленко Дмитрий Антонович — ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация
e-mail: deferasirox@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8692-0878>
РИНЦ SPIN-код: 5573-2662

Баранов Михаил Сергеевич — д. х. н., н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация; в. н. с. лаборатории гетероциклических соединений, ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: baranovmikes@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-7603>

Каурова Диана Евгеньевна — к. фарм. н., с. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: berseneva_diana@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6261-9832>

Мяснянко Иван Николаевич — к. х. н., м. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация; м. н. с. лаборатории гетероциклических соединений ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: conzbutcher@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-3555>

Nikita S. Popov — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Head of Research Laboratory, Associate Professor, Department of Pharmacology, FSBEI HE Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation
e-mail: ns.popov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-7414>
RSCI SPIN code: 1974-7300

Dmitry A. Gavrilenko — Assistant of the Department of Pharmacology, FSBEI HE Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation
e-mail: deferasirox@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8692-0878>
RSCI SPIN code: 5573-2662

Mikhail S. Baranov — PhD, Cand. Sci. (Chemical.), Researcher at the Laboratory of Chemistry of Medicinal Substances, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: baranovmikes@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-7603>

Diana E. Kaurova — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher at the Laboratory of Medicinal Substances Chemistry, Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: berseneva_diana@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6261-9832>

Ivan N. Myasnyanko — PhD, Cand. Sci. (Chemical.), Junior Researcher at the Laboratory of Medicinal Substances Chemistry, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: conzbutcher@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-3555>

Балабаньян Вадим Юрьевич — д. фарм. н., профессор, в. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: bal.pharm@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
РИНЦ SPIN-код: 7351-7328

Vadim Yu. Balabanyan — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Leading Researcher of Laboratory of Chemistry of medicinal substances, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: bal.pharm@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
RSCI SPIN code: 7351-7328

Список литературы / References

- Sanap SN, Bisen AC, Kedar A, et al. Recent Update on Pharmacokinetics and Drug Metabolism in CNS-based Drug Discovery. *Curr Pharm Des.* 2023;29(20):1602-1616. doi: 10.2174/1381612829666230707121415.
- Llwyd O, Fan JL, Müller M. Effect of drug interventions on cerebral hemodynamics in ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2022 Mar;42(3):471-485. doi: 10.1177/0271678X211058261.
- Türkeş C, Demir Y, Beydemir Ş. Some calcium-channel blockers: kinetic and in silico studies on paraoxonase-I. *J Biomol Struct Dyn.* 2022 Jan;40(1):77-85. doi: 10.1080/07391102.2020.1806927.
- Дадашева МН, Золотовская ИА, Горенков РВ и др. Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):38-43. [Dadasheva MN, Zolotovskaya IA, Gorenkov RV, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of naftidrofuryl in the therapy of chronic cerebral ischemia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):38-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-38-43.
- Pan X, Lei Z, Chen J, et al. Blocking $\alpha 1$ Adrenergic Receptor as a Novel Target for Treating Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2024 Sep 26. doi: 10.1021/acscchemneuro.4c00411.
- Panda PK, Ramachandran A, Panda P, Sharawat IK. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care.* 2022 Aug;37(1):314-325. doi: 10.1007/s12028-022-01499-y.
- Fumanal Idocin A, Specklin S, Taran F. Sydnonimines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chem Commun (Camb).* 2025 Apr 11;61(31):5704-5718. doi: 10.1039/d5cc00535c.
- Roth L, Van der Donckt C, Emini Veseli B, et al. Nitric oxide donor molsidomine favors features of atherosclerotic plaque stability and reduces myocardial infarction in mice. *Vascul Pharmacol.* 2019 Jul-Aug;118-119:106561. doi: 10.1016/j.vph.2019.05.001.
- Попов Н.С., Балабаньян В.Ю., Баранов М.С. Разработка и валидация методики количественного определения молсидомина в различных тканях крыс с помощью ВЭЖХ-МС/МС. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2023;26(4):32-42. [Popov NS, Balabanyan VYu, Baranov MS. Development and validation of HPLC-MS/MS method for molsidomine quantitation in various tissues of rats. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2023;26(4):32-42. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877313-2023-04-06.
- Jeong KH, Lee E. A Systematic review on drug safety for molsidomine, nicorandil and trimetazidine. *Korean Journal of Clinical Pharmacy.* 2016;26(2):172-180.
- Попов Н.С., Гавриленко Д.А., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Разработка методики количественного определения оксида азота (NO) в тканях крыс с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. *Фармация и фармакология.* 2024;12(1):49-62. [Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Balabanyan VYu. Development of a method for quantitative determination of nitric oxide (NO) in rat tissues based on high-performance liquid chromatography and mass spectrometry. *Pharmacy & Pharmacology.* 2024;12(1):49-62. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-49-62.
- Попов Н.С., Балабаньян В.Ю., Колгина Н.Ю., и др. Количественное определение циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ) в тканях крыс с помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2023;(3):28-38. [Popov NS, Balabanyan VYu, Kolgina NYu, et al. Quantitative determination of cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) in rat tissues using liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2023;(3):28-38. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-28-38.
- Попов Н.С., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Целенаправленное изучение фармакокинетики соединений-лидеров из группы сиднониминов как основа для создания вазодилаторов с преимущественно центральным действием. *Трансляционная медицина.* 2024;11(S2):112. [Popov NS, Baranov MS, Balabanyan VYu. Targeted study of the pharmacokinetics of lead compounds from the sydnonyimine group as a basis for creating vasodilators with predominantly central action. *Translacionnaâ medicina.* 2024;11(S2):112. (In Russ.)].
- Попов Н.С., Терехов В.М., Баранов М.С., и др. Оценка роли печеночного метаболизма в биотрансформации сиднониминов *in vivo*. *Вестник РГМУ.* 2025;(3):50-57. [Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS. *In vivo* assessment of the role of liver metabolism in sydnonyimine biotransformation. *Vestnik RSMU.* 2025;(3):50-57. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2025.026.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). [Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union (approved by Decision No. 85 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016). (In Russ.)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012 (In Russ.)].



Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у мышей при внутрижелудочном введении

Попов Н.С.¹, Гавриленко Д.А.¹, Баранов М.С.^{2,3}, Каурова Д.Е.²,
Мяснянко И.Н.^{2,3}, Иванов Д.С.³, Ильницкая И.Ю.¹, Балабаньян В.Ю.²

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН ГНЦ «Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. ВВР2023 — новый лекарственный кандидат группы сиднониминов, обладающий преимущественно центральным сосудорасширяющим действием.

Цель. Изучение фармакокинетики лекарственного кандидата ВВР2023 у мышей при внутрижелудочном введении, включая оценку распределения по органам и тканям.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 102 аутбредных мышах мужского пола. Животные получали ВВР2023 однократно внутрижелудочно в дозе 22,0 мг/кг в форме масляной эмульсии. Общая продолжительность эксперимента составила 72 часа, в течение которых животных выводили путём декапитации в определённые временные точки. Из крови получали плазму, из внутренних органов (печень, почки, сердце, лёгкие, головной мозг, селезёнка, мышцы, сальник) готовили гомогенаты, которые были проанализированы на предмет количественного содержания ВВР2023 и его метаболитов с помощью ранее разработанной и валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики. Расчёт основных фармакокинетических параметров выполнен немодельным методом.

Результаты. После внутрижелудочного введения ВВР2023 обнаруживается во всех исследуемых органах и тканях. Время достижения максимальной концентрации (0,58 мкг/мл) в плазме составляет 15 минут, период полувыведения — около 7,9 часов. Наибольшее распределение отмечено в печени ($f_t = 2,83$), лёгкие ($f_t = 1,58$) и сальник ($f_t = 2,62$). Минимальное значение константы скорости элиминации за исключением плазмы крови наблюдается в тканях головного мозга. Активный метаболит ВВР2023 А в основном локализуется в почках ($f_t = 16,85$) и печени ($f_t = 4,61$). Время достижения максимальной концентрации во всех органах и тканях находится в пределах от 15 до 45 минут.

Заключение. По результатам проведённого исследования установлено, что лекарственный кандидат группы сиднониминов ВВР2023, а также его активный метаболит (ВВР2023 А) обнаруживаются в тканях головного мозга мышей, что способствует реализации церебральной вазодилатирующей активности.

Ключевые слова: фармакокинетика; сиднонимины; мыши; ВЭЖХ-МС/МС

Для цитирования:

Попов Н.С., Гавриленко Д.А., Баранов М.С., Каурова Д.Е., Мяснянко И.Н., Иванов Д.С., Ильницкая И.Ю., Балабаньян В.Ю. Исследование фармакокинетики нового производного сиднонимина у мышей при внутрижелудочном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):77–85. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-77-85>. EDN: QTYKAV

Поступила: 01.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 12.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Study of the pharmacokinetics of a new sidnonymine derivative in mice with intragastric administration

Nikita S. Popov¹, Dmitry A. Gavrilenko¹, Mikhail S. Baranov^{2,3}, Diana E. Kaurova², Ivan N. Myasnyanko^{2,3},
Dmitriy S. Ivanov³, Irina Yu. Il'nitskaya¹, Vadim Yu. Balabanyan²

¹ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. ВВР2023 is a new drug candidate of the sydnonyimine group, possessing predominantly central vasodilating activity.

Objective. To study the pharmacokinetics of the drug candidate ВВР2023 in mice after intragastric administration, including an assessment of distribution to organs and tissues.

Materials and methods. Experiments were performed on 102 outbred male mice. The animals received a single intragastric dose of ВВР2023 at 22.0 mg/kg as an oil emulsion. The total duration of the experiment was 72 hours, during which the animals were euthanized by decapitation at specific time points. Plasma was obtained from blood; homogenates were prepared from internal organs (liver, kidneys, heart, lungs, brain, spleen, muscles, omentum). These were analyzed for the quantitative content of ВВР2023 and its metabolites using a previously developed and validated HPLC-MS/MS method. The main pharmacokinetic parameters were calculated using a non-compartmental method.

Results. After intragastric administration, ВВР2023 was detected in all studied organs and tissues. The time to reach the maximum concentration (0.58 µg/ml) in plasma was 15 minutes, and the elimination half-life was about 7.9 hours. The highest distribution found was to the liver ($f_t = 2.83$), lungs ($f_t = 1.58$), and omentum ($f_t = 2.62$). The minimum value of the elimination rate constant, excluding blood plasma, was observed in brain tissues. The active metabolite ВВР2023 А was primarily localized in the kidneys ($f_t = 16.85$) and liver ($f_t = 4.61$). The time to reach the maximum concentration in all organs and tissues ranged from 15 to 45 minutes.

Conclusion. The results of the study established that the sydnonimine group drug candidate BBP2023, as well as its active metabolite (BBP2023 A), are detected in mouse brain tissues, which contributes to the realization of cerebral vasodilating activity.

Keywords: pharmacokinetics; sydnonimines; mice; HPLC-MS/MS

For citations:

Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS, Il'nitskaya IYu., Balabanyan VYu. Study of the pharmacokinetics of a new sydnonimine derivative in mice with intragastric administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):77–85. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-77-85>. EDN: QTYKAV

Received: 01.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 12.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Одной из актуальных задач фармакологии является поиск лекарственных кандидатов, улучшающих церебральное кровообращение [1]. Разработка лекарственных средств (ЛС) данной группы открывает широкие перспективы в лечении неврологических заболеваний и способствует улучшению качества жизни пациентов с различными цереброваскулярными патологиями [2]. Данные лекарственные средства являются эффективными как при проведении восстановительной терапии после острых нарушений мозгового кровообращения, так и в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), вызванных хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [3, 4].

Для лекарственных средств, оказывающих преимущественное влияние на ЦНС, важным является наличие фармакокинетических свойств, позволяющих обеспечить прохождение через гематоэнцефалический барьер и накопление ЛС и/или его активных метаболитов в структурах головного мозга [5]. Учитывая высокое содержание липидов в структурах ЦНС, такие ЛС должны иметь выраженные липофильные

свойства [6], что достигается введением в структуру молекул гидрофобных фрагментов [7, 8]. Одним из таких веществ является лекарственный кандидат группы сиднониминов с лабораторным шифром BBP2023, в структуру которого включён разветвлённый углеводородный радикал (рис. 1).

Известно, что основным механизмом реализации сосудорасширяющего эффекта сиднониминов является высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота) с последующим стимулированием гуанилатциклазы, накоплением циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и дефосфорилированием лёгких цепей (ЛЦ) миозина в ангиомиоцитах [10–12].

По результатам сравнительных исследований церебральной вазодилатирующей активности исследуемого соединения и широко применяемого лекарственного средства группы сиднониминов – молсидомина установлено, что через 15 минут после однократного внутрижелудочного введения BBP2023 кроликам в дозе 1 мг/кг просвет базилярной артерии увеличивается в среднем в 2,1 раз. При применении молсидомина в эквимольных дозах в аналогичных условиях не происходит достоверного увеличения данного показателя.

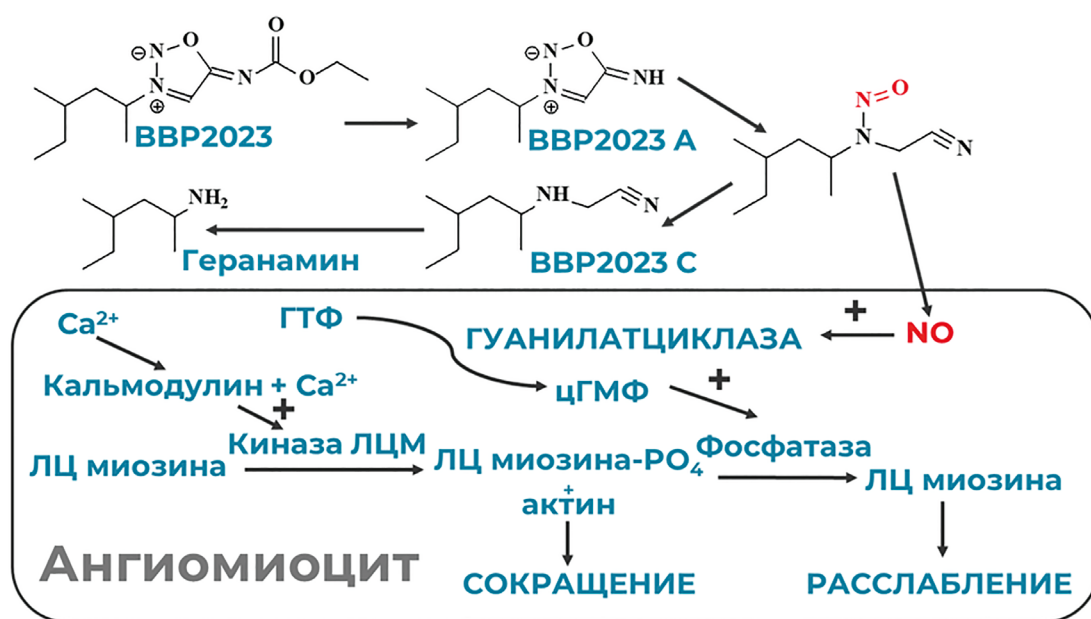


Рис. 1. Структурные формулы BBP2023, его метаболитов и механизм вазодилатирующей активности [12]

Fig. 1. Structures of BBP2023, its metabolites, and the mechanism of vasodilatory activity [9]

Кроме того, после применения ВВР2023 в различных дозах у крыс отмечено достоверное увеличение содержания в тканях головного мозга оксида азота и цГМФ по сравнению с интактным контролем и применением молсидомина в эквимолярных дозах [13]. Данные результаты позволяют сделать предположение о проникновении ВВР2023 и/или его активных метаболитов в структуры ЦНС, что требует проведения исследований распределения на доклиническом этапе.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики лекарственного кандидата ВВР2023 у мышей при внутрижелудочном введении, включая оценку распределения по органам и тканям.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты были выполнены на базе научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России после проведения этической экспертизы (протокол заседания Локального этического комитета №5 от 19.06.2024 г.) на 102 аутобредных мышцах мужского пола массой $38,0 \pm 2,0$ г, полученных из питомника ООО «СМК СТЕЗАР» (г. Владимир).

Время адаптации перед началом экспериментов составляло не менее 14 дней. Мышей содержали по 5 особей в пластиковых клетках с сетчатой крышкой, оборудованных кормушкой и поилкой. В качестве подстилки использовали стерильные древесные стружки. Клетки с животными находились в контролируемых условиях окружающей среды ($20-22$ °C и $30-70$ % — относительная влажность). В комнатах содержания поддерживался 12-часовой цикл «день/ночь» и 8–10-кратная смена объёма воздуха в час. Мышей кормили полнорационным комбикормом ПК-120 (ООО «Лабораторкорм») для содержания лабораторных животных (мышей, крыс, хомяков), поили фильтрованной водопроводной водой *ad libitum*. Чистка клеток осуществлялась ежедневно, бутылки с водой заменяли на новые каждый день. Влажная уборка комнат содержания проводилась ежедневно.

Каждому животному был присвоен индивидуальный шифр. В ходе эксперимента мышей маркировали раствором фукорцина путём нанесения меток на различные части тела (голова, основание хвоста, спина, передние и задние лапы). Вечером накануне экспериментов животные были лишены корма.

Мыши получали ВВР2023 однократно внутрижелудочно с помощью металлического зонда в дозе $22,0$ мг/кг ($1/100$ DL₅₀) в форме 10 % эмульсии кукурузного масла, стабилизированной гуммиарабиком, с концентрацией действующего вещества $0,8$ мг/мл. Обеспечение индивидуальных доз для мышей осуществлялось путём введения определённого объёма эмульсии, рассчитанного после измерения массы животного. Перед каждым введением эмульсию перемешивали в блендере в течение 10 секунд с последую-

щим отстаиванием в течение 1 минуты для удаления пузырьков воздуха.

Животных выводили из эксперимента путём декапитации с помощью гильотины (Open Science) в следующих временных точках: 15, 30, 45, 60, 90 минут, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 и 72 часа, кроме этого дополнительно использовали группу интактных мышей (точка 0 часов). На каждую временную точку приходилось по 6 мышей. Во время проведения декапитации отбирали кровь в объёме 1 мл в полипропиленовые пробирки, содержащие 10 мкл 2М цитратного буферного раствора (pH=1,9), интенсивно перемешивали покачиванием, после чего немедленно отделяли плазму центрифугированием при 3500 об/мин в течение 10 мин. Полученную плазму переносили в промаркированные пробирки типа Эппендорф объёмом 0,5 мл, одновременно с этим аликвоту плазмы объёмом 100 мкл объединяли с 400 мкл раствора внутреннего стандарта (IS, N-(этоксикарбонил)-3-(4-метилпентан-2-ил)сиднонимин, 100 нг/мл) в метаноле с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты, смешивали на вортексе в течение 30 секунд и помещали в морозильную камеру.

После забора крови немедленно производили отбор фрагментов внутренних органов (печень, почки, сердце, лёгкие, головной мозг, селезёнка, скелетные мышцы, сальник). Фрагмент каждой ткани промывали в физиологическом растворе, обсушивали фильтровальной бумагой и помещали в предварительно взвешенные на аналитических весах пробирки Эппендорфа объёмом 2 мл. Определяли массу фрагмента ткани путём повторного взвешивания заполненной пробирки. Немедленно добавляли 0,1 % водный раствор муравьиной кислоты из расчёта на 100 мг ткани — 400 мкл. При получении гомогенатов жировой ткани воду заменяли на 25 % раствор метанола. В пробирку добавляли бусину из кварцевого стекла и подвергали обработке с помощью гомогенизатора Minilys Bertin Technologies в два подхода по 2 минуты. Пробоподготовка полученных гомогенатов осуществлялась аналогично плазме крови.

Гомогенаты органов, плазму крови и готовые экстракты хранили до анализа при температуре -40 °C, транспортировали в бионалитическую лабораторию на сухом льду.

Время от момента получения экстрактов до хроматографического анализа не превышало 14 суток. В бионалитической лаборатории полученные экстракты центрифугировали при $+4$ °C и 15000 об/мин в течение 15 минут, 50 мкл супернатанта переносили в одноразовые полиэтиленовые вставки в хроматографические вials и помещали в автосамплер хроматографа.

Количественное определение ВВР2023 и его метаболитов (ВВР2023 А, ВВР2023 С и геранамина; см. рис. 1) в плазме крови и гомогенатах органов мышей осуществляли с помощью валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики с аналитическим диапазоном от 5,0 до 5000 нг/мл [14]. Разделение проводили на колонке

Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6×50 мм, 5 мкм с предколонкой Phenomenex C18 4,0×3 мм, элюирование осуществляли смесью деионизированной воды и ацетонитрила с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты в градиентном режиме. Хроматографирование выполняли с помощью ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), детектирование осуществляли с использованием масс-спектрометра Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) в режиме MRM.

Концентрации аналитов были рассчитаны с помощью ПО Analyst 1.6.3 (AB Sciex) по калибровочным графикам зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь IS, от номинальной концентрации аналита.

Статистическая обработка и фармакокинетический анализ результатов исследования были выполнены с помощью ПО Microsoft Office Excel 365. Для обнаружения выбросов использовали статистический тест Граббса. Исключение выброса проводили только в случае его значительного влияния и искажения фармакокинетических данных. Расчёт фармакокинетических параметров был проведён по средним значениям концентрации ВВР2023 и его метаболитов в плазме крови и органах мышей.

Набор основных определяемых фармакокинетических параметров определён в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [15] и включает: AUC_{last} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекар-

ственного вещества — время» от момента введения до последней точки с измеряемой концентрацией; AUC_{inf} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества — время» от момента введения до бесконечности; T_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови; C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови; $T_{1/2}$ — период полувыведения — период, за который выводится половина массы лекарственного вещества из плазмы крови; k_{el} — константа скорости элиминации вещества из плазмы крови; MRT — среднее время удержания препарата в системном кровотоке; f_r — тканевая доступность; K_d — кажущийся коэффициент распределения вещества.

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

На рис. 2 представлен фрагмент хроматограммы стандартного образца плазмы крови мышей с концентрацией ВВР2023 и его метаболитов 200 нг/мл.

По результатам проведённого исследования установлено, что после внутрижелудочного введения соединения ВВР2023 обнаруживается во всех органах и тканях мышей. По усреднённым значениям концентраций ВВР2023, полученным после статистического исключения выбросов, были вычислены фармакокинетические параметры немодельным методом (табл. 1).

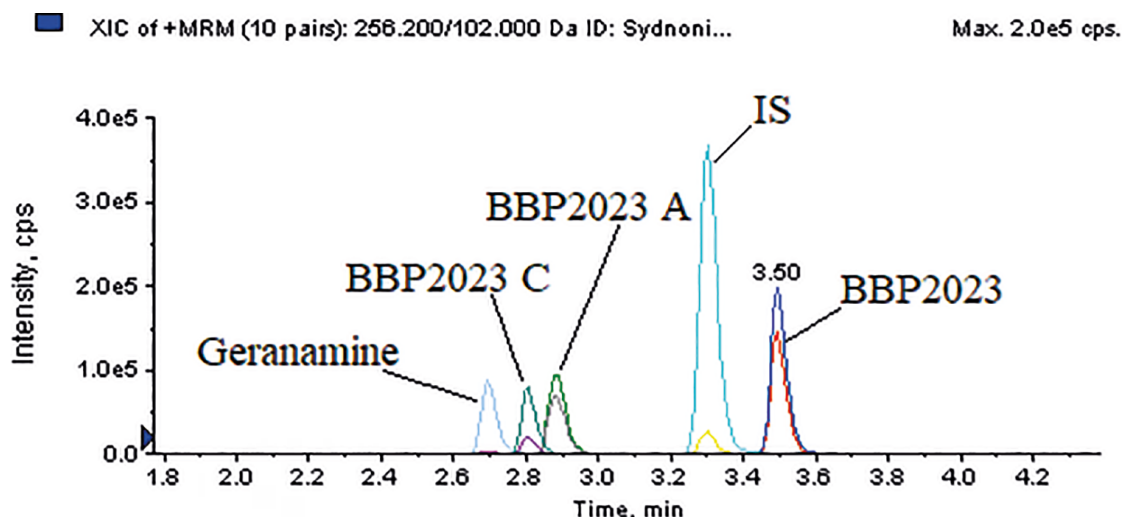


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы стандартного образца с концентрацией ВВР2023 и его метаболитов 200 нг/мл

Fig. 2. Chromatogram fragment of a standard sample with a concentration of ВВР2023 and its metabolites of 200 ng/ml

Примечания: подвижная фаза — ацетонитрил и деионизированная вода с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты; режим элюирования — градиентный; хроматографическая колонка — Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6×50 мм, 5 мкм; температура колонки — 30 °С; аликвота — 10 мкл.

Notes: mobile phase — acetonitrile and deionized water with the addition of 0.1 % formic acid; elution mode — gradient; chromatographic column — Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6×50 mm, 5 μm; column temperature — 30 °C; aliquot — 10 μl.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ВВР2023 в различных тканях мышей после однократного внутрижелудочного введения ВВР2023 в дозе 22,0 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of ВВР2023 in various tissues of mice after a single intragastric administration of ВВР2023 at a dose of 22.0 mg/kg

ФК параметр	Внутренний орган (ткань)								
	Плазма	Печень	Почки	Сердце	Лёгкие	Мозг	Селезёнка	Мышцы	Сальник
AUC_{last} , ч×мкг/мл (г)	0,56	1,59	0,37	0,44	0,88	0,34	0,64	0,76	1,47
AUC_{inf} , ч×мкг/мл (г)	0,85	1,97	0,52	—	—	0,51	0,89	0,95	1,72
C_{max} , мкг/мл (г)	0,58	2,02	0,87	0,92	0,58	0,48	0,71	0,67	1,41
T_{max} , ч	0,25	0,25	1,00	1,00	1,00	0,25	1,00	0,25	0,25
k_{el} , 1/ч	0,09	0,21	0,33	—	—	0,14	0,17	0,17	0,34
$T_{1/2}$, ч	7,85	3,30	2,13	—	—	5,06	4,20	4,12	2,05
MRT_{last} , ч	4,28	3,17	3,95	—	—	3,79	5,20	3,72	3,34
f_t	1,00	2,83	0,67	0,79	1,58	0,61	1,15	1,36	2,62
K_d	1,00	0,70	0,34	0,93	0,40	0,23	0,36	1,16	1,21

На основании полученных данных для тканей сердца и лёгких мышей установить значение константы скорости элиминации и зависящих от неё параметров не представляется возможным. Кроме того, быстрое поступление исходного вещества в системный кровоток и достижение максимальной концентрации в плазме крови, наблюдаемое в первую временную точку, не позволяют вычислить фармакокинетические параметры, характеризующие процесс абсорбции.

По результатам исследования фармакокинетики ВВР2023 при внутрижелудочном введении мышам в дозе 22 мг/кг установлено, что время достижения максимальной концентрации (0,58 мкг/мл) в плазме крови составляет 15 минут, период полувыведения — 7,9 ч. Сравнительное исследование концентраций ВВР2023 в органах и тканях мышей позволило установить преобладание вещества в печени ($f_t = 2,83$), лёгких ($f_t = 1,58$),

сальнике ($f_t = 2,62$). Минимальное значение константы скорости элиминации за исключением плазмы крови наблюдается в тканях головного мозга. Кроме того, установлено, что на фармакокинетических кривых ВВР2023 во всех органах и тканях присутствуют два пика концентраций. Вероятно, данный факт объясняется энтерогепатической циркуляцией ВВР2023. Дополнительные исследования позволили выявить высокие значения концентраций исследуемого препарата и его активного метаболита (ВВР2023 А) в желчи мышей. Усреднённая фармакокинетическая кривая исходного соединения ВВР2023 в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 22,0 мг/кг представлена на рис. 3.

Результаты исследования фармакокинетики активного метаболита ВВР2023 А у мышей позволили установить преобладание концентраций в почках

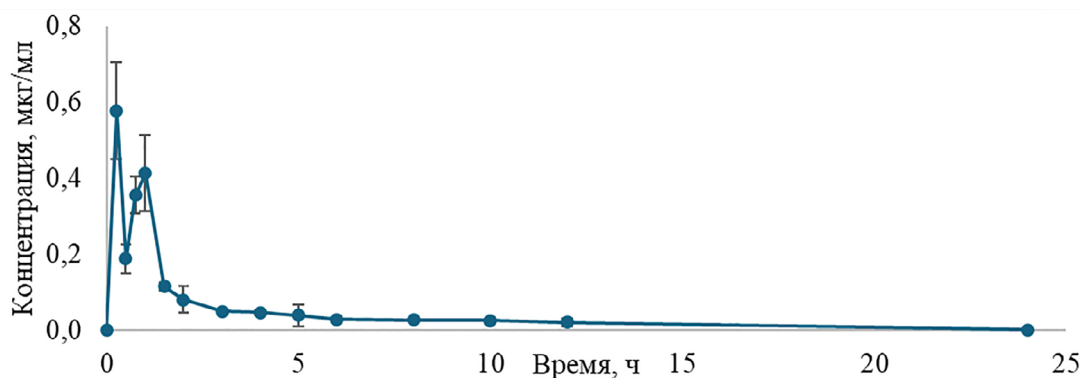


Рис. 3. Усреднённая фармакокинетическая кривая исходного соединения ВВР2023 в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 22,0 мг/кг
Fig. 3. Average pharmacokinetic curve of the ВВР2023 in the blood plasma of mice after a single intragastric administration of the drug at a dose of 22.0 mg/kg

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ВВР2023 А в различных тканях мышей после однократного внутрижелудочного введения ВВР2023 в дозе 22,0 мг/кг

Table 2

Pharmacokinetic parameters of ВВР2023 А in various tissues of mice after a single intragastric administration of ВВР2023 at a dose of 22.0 mg/kg

ФК параметр	Внутренний орган (ткань)								
	Плазма	Печень	Почки	Сердце	Лёгкие	Мозг	Селезёнка	Мышцы	Сальник
AUC_{last} , ч×мкг/мл (г)	0,30	1,37	5,02	0,22	0,74	0,71	0,79	0,51	0,12
AUC_{inf} , ч×мкг/мл (г)	0,35	1,75	6,31	0,75	0,91	0,90	1,10	0,63	0,09
C_{max} , мкг/мл (г)	0,36	1,08	3,22	0,43	0,93	0,58	0,78	0,67	0,35
T_{max} , ч	0,75	0,25	0,25	0,25	0,25	0,75	0,25	0,75	0,75
k_{el} , 1/ч	0,17	0,16	0,04	0,14	0,35	0,18	0,11	0,23	0,10
$T_{1/2}$, ч	3,98	4,30	16,44	4,94	1,98	3,95	6,33	3,00	6,66
MRT_{last} , ч	3,12	3,53	3,37	2,41	3,91	3,27	3,30	8,07	13,07
f_r	1,00	4,61	16,85	0,75	2,49	2,39	2,63	1,72	0,39
K_d	1,00	5,67	33,10	5,53	5,31	3,27	2,67	3,43	1,03

($f_r = 16,85$) и печени ($f_r = 4,61$). Время достижения максимальной концентрации во всех органах и тканях находится в пределах от 15 до 45 минут (табл. 2). Высокие значения концентрации ВВР2023 А в тканях почек согласуются с предварительными результатами количественного определения данного метаболита в суточной моче мышей. На рис. 4 представлена усреднённая фармакокинетическая кривая ВВР2023 А в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата ВВР2023 в дозе 22,0 мг/кг.

Концентрации геранамина выше нижнего предела количественного определения методики (НПКО) обнаруживаются в печени и почках мышей, время достижения максимальной концентрации в этих органах составляет 10 и 45 минут соответственно. Концентра-

ции метаболита ВВР2023 С выше НПКО выявлены в плазме крови, однако по полученным результатам вычислить фармакокинетические параметры не представляется возможным.

По результатам проведённого исследования установлено, что лекарственный кандидат группы сиднониминнов ВВР2023, а также его активный метаболит (ВВР2023 А) обнаруживаются в тканях головного мозга. Учитывая тот факт, что в механизме высвобождения оксида азота (NO) при биотрансформации сиднониминнов принимает участие кислород [10], высокая оксигенация тканей головного мозга в сочетании с хорошим проникновением ВВР2023 в ЦНС вероятно способствуют реализации его церебральной вазодилатирующей активности.

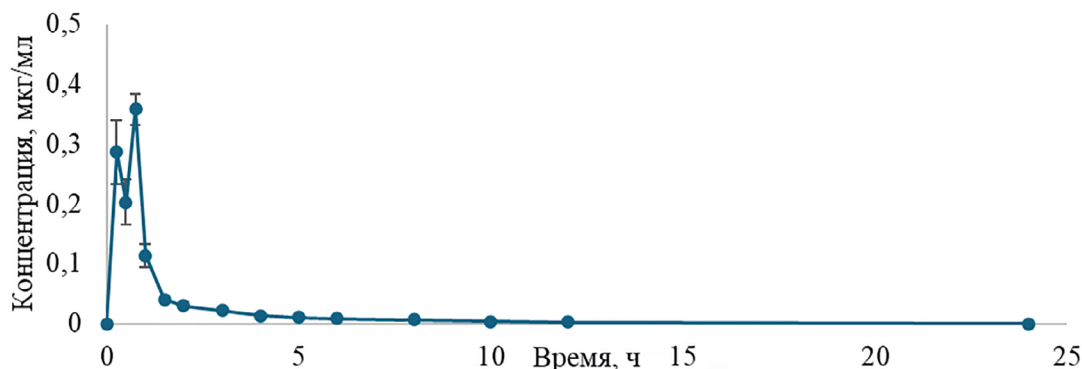


Рис. 4. Усреднённая фармакокинетическая кривая исходного соединения ВВР2023 А в плазме крови мышей после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 22,0 мг/кг

Fig. 4. Average pharmacokinetic curve of the ВВР2023 А in the blood plasma of mice after a single intragastric administration of the drug at a dose of 22.0 mg/kg

Заключение / Conclusion

Изучена фармакокинетика лекарственного кандидата ВВР2023 у мышей при однократном внутривенном введении в форме масляной эмульсии в дозе 22,0 мг/кг. Установлено, что ВВР2023 обнаруживается во всех исследуемых органах с наибольшим распределением в жировой ткани сальника ($f_r = 2,62$), печени ($f_r = 2,83$) и лёгких ($f_r = 1,58$). В меньшей степени

ВВР2023 содержится в головном мозге ($f_r = 0,61$) и почках ($f_r = 0,67$). Результаты изучения тканевого распределения метаболитов показывают, что ВВР2023 А в основном локализуется в почках ($f_r = 16,85$) и печени (4,61) и в меньшей степени содержится в сальнике (0,39). Геранамин обнаруживается в печени и почках мышей, а метаболит ВВР2023 С — только в плазме крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Попов Н. С., Гавриленко Д. А. осуществляли разработку и валидацию биоаналитической методики, выполнение фармакокинетического эксперимента, обработку данных; *Баранов М. С., Мяснянко И. Н.* — разработка концепции исследования, синтез метаболитов, подготовка рукописи; *Иванов Д. С.* — синтез ВВР2023 и его метаболитов; *Каурова Д. Е.* — обзор литературы, анализ полученных результатов, подготовка рукописи; *Ильницкая И. Ю.* — обработка данных, обзор литературы, подготовка рукописи; *Балабаньян В. Ю.* отвечал за организационную часть исследования; все авторы участвовали в обсуждении полученных результатов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020900020-4.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Popov NS, Gavrilenko DA—carried out the development and validation of bioanalytical techniques, performing pharmacokinetic experiments, data processing; *Baranov MS, Myasnyanko IN*—development of the research concept, synthesis of metabolites, manuscript preparation; *Ivanov DS*—synthesis of ВВР2023 and its metabolites; *Kaurova DE*—literature review, results analysis, manuscript preparation; *Il'nitskaya IYu*—data processing, literature review, manuscript preparation; *Balabanyan VYu*—was responsible for the organizational part of the study; all authors participated in the discussion of the results obtained.

Funding

The work was carried out within the state assignment No. 124020900020-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Попов Никита Сергеевич — к. фарм. н., зав. научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация
e-mail: ns.popov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-7414>
РИНЦ SPIN-код: 1974-7300

Nikita S. Popov — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Head of Research Laboratory, Associate Professor, Department of Pharmacology, Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation
e-mail: ns.popov@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-7414>
RSCI SPIN code: 1974-7300

Гавриленко Дмитрий Антонович — ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация
e-mail: deferasirox@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8692-0878>
РИНЦ SPIN-код: 5573-2662

Dmitry A. Gavrilenko — Assistant of the Department of Pharmacology, Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation
e-mail: deferasirox@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8692-0878>
RSCI SPIN code: 5573-2662

Баранов Михаил Сергеевич — д. х. н., н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация; в. н. с. лаборатории гетероциклических соединений, ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: baranovmikes@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-7603>

Каурова Диана Евгеньевна — к. фарм. н., с. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: berseneva_diana@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6261-9832>

Мяснянко Иван Николаевич — к. х. н., м. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация; м. н. с. лаборатории гетероциклических соединений ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: conzbutcher@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-3555>

Иванов Дмитрий Сергеевич — техник-лаборант лаборатории гетероциклических соединений ГНЦ ИБХ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: d-ivanov.dmitriy@yandex.ru

Ильницкая Ирина Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация
e-mail: irina-ilnitskaja-ne@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8971-8677>
РИНЦ SPIN-код: 2457-6757

Mikhail S. Baranov — PhD, Cand. Sci. (Chemical.), Researcher at the Laboratory of Chemistry of Medicinal Substances, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: baranovmikes@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9339-7603>

Diana E. Kaurova — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher at the Laboratory of Medicinal Substances Chemistry, Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: berseneva_diana@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6261-9832>

Ivan N. Myasnyanko — PhD, Cand. Sci. (Chemical.), Junior Researcher at the Laboratory of Medicinal Substances Chemistry, Research Institute of Translational Medicine N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: conzbutcher@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-3555>

Dmitriy S. Ivanov — Laboratory technician Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compounds Chemistry, IBCh RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: d-ivanov.dmitriy@yandex.ru

Irina Yu. Ilnitskaya — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pharmacology, Tver SMU MOH Russia, Tver, Russian Federation
e-mail: irina-ilnitskaja-ne@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8971-8677>
RSCI SPIN code: 2457-6757

Балабаньян Вадим Юрьевич — д. фарм. н., профессор, в. н. с. лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: bal.pharm@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
РИНЦ SPIN-код: 7351-7328

Vadim Yu. Balabanyan — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Leading Researcher of Laboratory of Chemistry of medicinal substances, Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: bal.pharm@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>
RSCI SPIN code: 7351-7328

Список литературы / References

1. Archavlis E and Carvi Y Nieves M. Cerebral vasospasm: a review of current developments in drug therapy and research. *J Pharm Technol Drug Res.* 2013; 2:18. doi: 10.7243/2050-120X-2-18.
2. Webb AJS. Effects of vasodilating medications on cerebral haemodynamics in health and disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2019 Jun;37(6):1119-1125. doi: 10.1097/HJH.0000000000002033.
3. Chen PR, Bulsara K, Lopez-Rivera V, et al. Use of single versus multiple vasodilator agents in the treatment of cerebral vasospasm: is more better than less? *Acta Neurochir (Wien).* 2021 Jan;163(1):161-168. doi: 10.1007/s00701-020-04415-5.
4. Almalki WH, Alghamdi S, Alzahrani A, Zhang W. Emerging paradigms in treating cerebral infarction with nanotheranostics: opportunities and clinical challenges. *Drug Discov Today.* 2021 Mar;26(3):826-835. doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.018.
5. Alajangi HK, Kaur M, Sharma A, et al. Blood-brain barrier: emerging trends on transport models and new-age strategies for therapeutics intervention against neurological disorders. *Mol Brain.* 2022 Jun 1;15(1):49. doi: 10.1186/s13041-022-00937-4.
6. Sun Y, Zabihi M, Li Q, et al. Drug Permeability: From the Blood-Brain Barrier to the Peripheral Nerve Barriers. *Adv Ther (Weinh).* 2023 Apr;6(4):2200150. doi: 10.1002/adtp.202200150.
7. Jovanović D, Filipović A, Bondžić B, Bondžić A. Alkyl chain-dependent modulation of blood-brain barrier permeability in N-aryl-tetrahydroisoquinolines. In RAD 2025: 13th International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Engineering, Technology and Ecology: Book of Abstracts 2025; (pp. 116-116). Niš: RAD Centre. doi: 10.211175/rad.abstr.book.2025.21.1.
8. Chakraverty R, Samui SN, Debnath T. Targeting of Nanoparticles towards Blood-Brain Barrier with a Potential for the Treatment of Cerebrovascular Disorders: A Systematic Review (2017–2023). *Journal of Medical Evidence.* 2025;6(1):53-64. doi: 10.4103/JME.JME_155_23.
9. Попов Н.С., Терехов В.М., Баранов М.С., и др. Оценка роли печеночного метаболизма в биотрансформации сиднонимин в *in vivo*. *Вестник РГМУ.* 2025;(3):50-57. [Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS. *In vivo* assessment of the role of liver metabolism in sydnone imine biotransformation. *Vestnik RSMU.* 2025;(3):50-57. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2025.026.
10. Idocin AF, Specklin S, Taran F. Sydnominines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chem. Commun.* 2025;61:5704-5718. doi: 10.1039/D5CC00535C.
11. Fershtat LL, Zhilin ES. Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors. *Molecules.* 2021 Sep 21;26(18):5705. doi: 10.3390/molecules26185705.
12. Попов Н.С., Балабаньян В.Ю., Колгина Н.Ю., и др. Количественное определение циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ) в тканях крыс с помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2023;(3):28-38. [Popov NS, Balabanyan VYu, Kolgina NYu, et al. Quantitative determination of cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) in rat tissues using liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2023;(3):28-38. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-28-38.
13. Попов Н.С., Баранов М.С., Балабаньян В.Ю. Целенаправленное изучение фармакокинетики соединений-лидеров из группы сиднонимин в качестве основы для создания вазодилаторов с преимущественно центральным действием. *Трансляционная медицина.* 2024;11(S2):112. [Popov NS, Baranov MS, Balabanyan VYu. Targeted study of the pharmacokinetics of lead compounds from the sydnimine group as a basis for creating vasodilators with predominantly central action. *Translacionnaâ medicina.* 2024;11(S2):112. (In Russ.)].
14. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). [Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union (approved by Decision No. 85 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016). (In Russ.)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012 (In Russ.)].



Влияние фабомотизола на особенности поведения крыс Вистар с моделью расстройства аутистического спектра, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты, в пубертатный период

Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Одной из релевантных экспериментальных моделей расстройства аутистического спектра (РАС) является модель, индуцированная введением пропионовой кислоты (ППК), которая воспроизводит ключевые поведенческие и нейробиологические нарушения заболевания, что делает её перспективной для поиска новых терапевтических средств. Целью исследования было изучение влияния фабомотизола на симптомы РАС, вызванные пренатальным введением пропионовой кислоты, у крыс Вистар в пубертатном периоде. Модель РАС индуцировали введением ППК (500 мг/кг подкожно) самкам крыс на 12–16 дни гестации. Полученному потомству (самцы) с 6 по 70 постнатальный день перорально вводили фабомотизол в дозе 10 мг/кг. Поведение животных оценивали с помощью тестов, направленных на анализ двигательной и исследовательской активности, тревожности, уровня стереотипии, социального поведения и когнитивных функций. У самцов крыс с моделью РАС, вызванной пренатальным введением ППК, выявлено снижение исследовательской активности, повышение тревожности, стереотипных проявлений, агрессии, снижение социальной общительности и когнитивных функций. Фабомотизол в дозе 10 мг/кг корректировал поведенческие нарушения у самцов крыс с моделью РАС, что выразилось в повышении локомоторной и исследовательской активности, уменьшении стереотипии, агрессивности и тревожности, улучшении социальных и когнитивных функций. Полученные данные обосновывают перспективность разработки фабомотизола в качестве средства терапии РАС.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; РАС; пропионовая кислота; ППК; фабомотизол; сигма-1 рецептор; S1R

Для цитирования:

Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А. Влияние фабомотизола на особенности поведения крыс Вистар с моделью расстройства аутистического спектра, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты, в пубертатный период. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):86–94. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-86-95>. EDN: NIPPTI

Поступила: 03.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 20.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Effect of fabomotizole on behavioral features in Wistar rats with an autism spectrum disorder model induced by prenatal administration of propionic acid during the pubertal period

Valentin S. Boyarkin, Inga G. Kapitsa, Tatiana .A. Voronina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

One of the relevant experimental models of autism spectrum disorder (ASD) is the model induced by the administration of propionic acid (PPA), which replicates key behavioral and neurobiological impairments of the disorder, making it promising for the search of new therapeutic agents. The aim of the study was to investigate the effect of fabomotizole on ASD symptoms induced by prenatal administration of propionic acid in Wistar rats during the pubertal period. The ASD model was induced by administering PPA (500 mg/kg subcutaneously) to female rats on days 12–16 of gestation. The resulting offspring (males) received fabomotizole orally at a dose of 10 mg/kg from postnatal day 6 to day 70. Animal behavior was assessed using tests designed to analyze motor and exploratory activity, anxiety, levels of stereotypy, social behavior, and cognitive functions. In male rats with the ASD model induced by prenatal PPA administration, a decrease in exploratory activity, an increase in anxiety, stereotypical manifestations, aggression, reduced social affinity, and impaired cognitive functions were revealed. Fabomotizole at a dose of 10 mg/kg corrected behavioral impairments in male rats with the ASD model, manifested as increased locomotor and exploratory activity, reduced stereotypy, aggressiveness, and anxiety, and improved social and cognitive functions. The obtained data substantiate the promise of developing fabomotizole as a therapeutic agent for ASD.

Keywords: autism spectrum disorders; ASD; propionic acid; PPA; fabomotizole; sigma-1 receptor; S1R

For citations:

Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA. Effect of fabomotizole on behavioral features in Wistar rats with an autism spectrum disorder model induced by prenatal administration of propionic acid during the pubertal period. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):86–95. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-86-95>. EDN: NIPPTI

Received: 03.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 20.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой гетерогенную группу нарушений нейроразвития, характеризующуюся стойкими дефицитами в социальном взаимодействии, коммуникации, наличием стереотипного поведения и ограниченного круга интересов. Одним из направлений современных исследований РАС является изучение роли микробиоты и её метаболитов в развитии нейроповеденческих фенотипов, ассоциированных с РАС, и в этой связи интерес представляет экспериментальная модель заболевания, индуцированная введением пропионовой кислоты (ППК) грызунам [1].

Модель, основанная на введении ППК грызунам, используется как воспроизводимый инструмент для изучения аутистоподобного поведения и сопровождающихся нейробиологических нарушений. У животных, получавших ППК, наблюдаются нарушения социальной интеракции, повышенная тревожность, стереотипии, а также молекулярные и структурные изменения в мозге, соответствующие фенотипу РАС [2, 3]. Избыточное накопление ППК индуцирует повышение проницаемости ГЭБ и кишечного барьера, нарушает экспрессию плотных контактных белков и активирует воспалительные каскады с участием цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 [4, 5], вызывает индукцию митохондриальной дисфункции, увеличивает продукцию активных форм кислорода, вызывает истощение внутриклеточного глутатиона и нарушает энергетический метаболизм, включая окислительное фосфорилирование и эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, вовлечённых в нейроразвитие [4, 6], а также индуцирует активацию микроглии, сопровождающуюся повышением уровня внутриклеточного кальция [5]. Важным звеном патогенеза РАС также является нарушение баланса нейромедиаторных систем, в частности глутамат- и ГАМК-ергической передачи. ППК усиливает эксайтотоксичность, ассоциированную с избытком глутамата и активацией NMDA-рецепторов, что сопровождается нарушением кальциевого гомеостаза и апоптозом нейронов. Одновременно наблюдается снижение уровня ГАМК и экспрессии ГАМК-синтезирующих ферментов, что приводит к дисбалансу тормозной и возбуждающей нейротрансмиссии, типичному для РАС [7].

В качестве потенциальной мишени средств для лечения РАС можно рассматривать шаперон сигма-1 (S1R) — внутриклеточный шаперон, локализованный в митохондриально-эндоплазматическом интерфейсе, участвующий в регуляции кальциевого гомеостаза, антиоксидантной защиты, нейропластичности и глиальной активности [8].

Одним из препаратов, обладающих средством к рецепторным сайтам S1R и проявляющего свойства агониста в отношении этого шаперона, является фабомотизол (5-этокси-2-[2-(морфолино)этилтио]-

бензимидазола дигидрохлорид), который также взаимодействует с регуляторными центрами NAD(P)H-хинонредуктазы 2 (NQO2), моноаминоксидазы А (MAO-A) и мелатонинового рецептора первого типа (MT1), что обуславливает его анксиолитические, нейропротективные, противовоспалительные, антиоксидантные и модулирующие нейротрансмиссию свойства [9].

Ранее нами было показано, что фабомотизол уменьшает аутичноподобные проявления у крыс с моделью РАС, вызванной пренатальным введением ППК, на ранних этапах их постнатального развития [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фабомотизола на симптомы РАС, вызванные пренатальным введением пропионовой кислоты, у крыс Вистар в пубертатном периоде.

Материалы и методы / Materials and methods

В работе использованы самцы крыс линии Вистар, родительское поколение которых было получено из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме в соответствии с ГОСТ 33215 и ГОСТ 33216. Эксперименты проводились в соответствии с положениями, представленными в «Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года №33) и были одобрены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 05 от 05 марта 2024 г).

Моделирование РАС проводили путём подкожного введения пропионата натрия (ППК) (P1880, Sigma-Aldrich Company), растворённого в 0,1 М фосфатно-солевом буфере (PBS), в дозе 500 мг/кг (250 мг/мл, рН 7,4) на 12–16 дни гестации самок крыс Вистар [11]. Беременным самкам, потомство которых в дальнейшем составило контрольную группу, в том же объёме и режиме вводили раствор фосфатно-солевой буфер (PBS). Потомство, пренатально получавшее ППК, было случайным образом разделено на две группы: ППК и ППК+фабомотизол. Фабомотизол (субстанция, серия 0804001р) вводили крысам в дозе 10 мг/кг перорально, начиная с шестого постнатального дня (P6) и на протяжении всего эксперимента. Контрольная группа крыс с P6 перорально получала дистиллированную воду. Оценку поведения крыс проводили с P24 по P70. Число животных в группах указано в таблицах.

Оценку ориентировочно-исследовательской и локомоторной активности, а также степень тревож-

ности проводили в тесте «Открытое поле» (ОП). В течение 3 минут в тестовой установке (TS0501-R, НПК «Открытая Наука», Россия) регистрируют горизонтальную двигательную активность крыс на периферии, в средней части поля и центральном секторе, вертикальную двигательную активность (стойки) и число обследованных отверстий (заглядывания в норки) [12].

Оценку уровня тревожности крыс проводили с использованием теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Крысу помещают в ярко освещённый центральный отсек установки (TS0502-R3 НПК «Открытая Наука», Россия) и регистрируют в течение 5 минут число заходов в светлые и тёмные рукава, продолжительность нахождения в них и число эпизодов груминга [12].

Оценку исследовательской активности и тревожности проводили и в условиях «Норкового теста», установка для которого выполнена в виде квадратной арены со стороной 50 см с полом, разделенным на 9 равных секторов с 13 отверстиями («норками») диаметром 3 см, где 1, 2, 3, 4 — угловые, 5, 6, 7, 8 — пристеночные и 9, 10, 11, 12, 13 — центральные «норки». В течение 6 минут теста регистрируют число посещённых крысой секторов установки и число заглядываний в «норки» [13].

Оценку стереотипного поведения проводили с использованием теста «Автогруминг». Крысу помещают в клетку аналогичную «домашней», но без опилок, и в течение 10 мин регистрируют число и продолжительность эпизодов груминга.

Оценку коммуникативного и агрессивного поведения проводили в тесте «Парное взаимодействие». Двух крыс близких по массе тела, из одной группы, но ранее незнакомых, помещают в установку, представляющую собой прямоугольную арену со сторонами 75 см и 41 см с непрозрачными чёрными стенками высотой 30 см, и в течение 10 минут регистрируют число эпизодов коммуникативного (подходы, обнюхивание роstralной части тела, обнюхивание ануса, аллогруминг) и агрессивного поведения (хватание, покусывание, преследование, оборонительную стойку, доминирование) [14].

Изучение социального поведения крыс проводили в условиях «Трёхкамерного социального теста», установка для которого представляет собой акриловую камеру (60×25×30 см), разделённую на три равных отсека прозрачными перегородками с дверцами. Тестируемую крысу помещают на 10 минут в центральный отсек установки и позволяют свободно перемещаться по ней (период адаптации), затем животное блокируют в центральном отсеке, а в крайних размещают объекты: по цилиндру со стенками из металлической сетки (11 см в высоту и 9 см в диаметре), в один из которых помещают незнакомую крысу того же пола и возраста, что и тестируемое животное, а в другой — новый несоциальный объект или оставляют пустым.

Тестирование проводят в течение 10 минут, регистрируя продолжительность нахождения крысы в отсеке с социально значимым или незначимым объектами; продолжительность «контакта» с социальным объектом (подход тестируемой крысы на 1 см и ближе); число заходов в отсеки и число «контактных» подходов к социально значимому объекту. Если время, проведённое в отсеках с разными по социальной значимости объектами, статистически не отличается, или время, проведённое в отсеке с несоциальным объектом, больше, чем в отсеке с социальным объектом, — регистрируется утрата общительности, характерная для PAC [15]. По полученным показателям вычисляют коэффициент предпочтения социального объекта по формуле: $K = TCO / (TNSO + TCO)$, где TNSO и TCO, — время нахождения крысы в отсеке с несоциальным объектом и социальным объектом соответственно.

Для оценки кратковременной (рабочей) памяти, а также выраженности стереотипного поведения крыс использовали тест «Спонтанное чередование рукавов», который проводили в установке «Y-лабиринт», представляющую собой арену, состоящую из трёх равных рукавов (А, Б, С), расположенными друг от друга под углом 120° (TS1301-R, НПК «Открытая Наука», Россия). Крысу помещают в центр лабиринта и в течение 5 минут регистрируют число заходов в рукава и последовательность их посещения, вычлняя триплеты — любое последовательное посещение трёх разных рукавов (АВС, БСА, САБ, БАС, АСБ, СБА), эффективность патрулирования (ЭфП) в процентах, которую вычисляли по формуле:

$$\text{ЭфП} = N_{\text{Тр}} / N_{\text{общ}} - 2 \times 100,$$

где $N_{\text{Тр}}$ — число триплетов; $N_{\text{общ}}$ — число визитов в рукава. Долю возвратов в ранее посещенные рукава выражали в процентах в виде отношения числа повторных заходов в рукава к общему числу посещённых рукавов $\times 100\%$.

Для оценки когнитивных функций у крыс использовали тест «Распознавание нового объекта» [12], который проводили в установке «Закрытый крестообразный лабиринт» (TS0605, НПК «Открытая Наука», Россия) в два этапа. В первый день в каждый из рукавов лабиринта помещали одинаковые объекты (I) и позволяли крысе обследовать установку в свободном режиме. Во второй день объекты первого типа (I) в двух рукавах менялись на новые одинаковые объекты (II), при этом расположение «новых» и «старых» объектов варьировали между животными для исключения влияния пространственного предпочтения. В течение 3 мин проводили регистрацию поведения крыс и оценивали предпочтение нового объекта (ПНО) в процентах по формуле:

$$\text{ПНО} = N_{\text{НО}} / N_{\text{общ}} - 2 \times 100,$$

где $N_{\text{НО}}$ — число заходов в рукава с «новым» объектом; $N_{\text{общ}}$ — число визитов в рукава.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «GraphPad Prism V. 8.4.3» для Windows (GraphPad, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. При наличии нормального распределения в группах и межгруппового равенства дисперсий для дальнейшей статистической обработки использовали дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Даннета, при их отсутствии — критерий Краскела–Уоллиса с последующей обработкой данных методом множественных сравнений по Данну. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (Mean±SEM). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Двигательную активность, ориентировочно-исследовательское поведение и тревожность крыс пубертатного возраста с моделью РАС оценивали в тестах «ОП», «Норковый тест» и «ПКЛ». У крыс группы «ППК» в условиях теста «ОП» отмечалось снижение ориентировочно-исследовательской активности, выразившееся в уменьшении в 2,9 раза числа вертикальных стоек и в 8,5 раза заглядываний в норки, и повышение уровня тревожности, что проявилось в уменьшении в 2,3 раза числа визитов в прецентральную и центральную зону установки, при отсутствии различий по показателю горизонтальной двигательной активности по сравнению с крысами контрольной группы (табл. 1).

Сходные изменения исследовательской активности были отмечены в «Норковом тесте» у крыс группы «ППК», что выразилось в уменьшении в 1,8 раза числа заглядываний во все норки установки по сравнению с показателем группы «Контроль», при этом число заглядываний в центральные норки было в 4,8 раза меньше, что свидетельствует о повышении уровня тревожности (табл. 2).

Повышение уровня тревожности у крыс, пренатально получавших ППК, отмечено и в тесте «ПКЛ», что проявилось в уменьшении в 2,1 раза ($p < 0,05$) длительности их пребывания в открытых рукавах (табл. 3). При этом у крыс группы «ППК» наблюдали увеличение в 1,6 раза числа эпизодов груминга и в 2,7 раза ($p < 0,05$) его продолжительности по сравнению с показателями животных группы «Контроль», что может свидетельствовать о проявлении стереотипии.

Фабомотизол вызывал усиление ориентировочно-исследовательской активности и уменьшение тревожности у крыс с моделью РАС в условиях теста «ОП», что выразилось в значимом увеличении в 2,3 и 4,5 раз числа вертикальных стоек и заглядываний в норки соответственно, и в 4,2 раза числа заходов в прецентральную и центральную зоны по сравнению с группой «ППК» (табл. 1).

Корректирующее влияние фабомотизола на исследовательское поведение крыс с моделью РАС отмечено и в «Норковом тесте»: общее число заглядываний в норки возросло в 3,6 раза, а число вертикальных стоек — в 1,5 раза, при этом в 1,5 раза выросла двигательная активность по сравнению с группой «ППК». На фоне фабомотизола в 16,0 раз возросло число заглядываний в центральные норки установки по сравнению с группой крыс группы «ППК», что также свидетельствует о снижении тревожности (табл. 2).

В тесте ПКЛ фабомотизол также снизил уровень тревожности у крыс с моделью РАС, что выразилось в увеличении в 2,1 раза длительности нахождения в открытых рукавах и в 1,7 раза числа заходов в них, и уменьшил проявления стереотипии, что проявилось в снижении в 2,5 и 6,0 раз числа и длительности эпизодов груминга соответственно по сравнению с крысами группы «ППК» (табл. 3).

Увеличение стереотипных проявлений у крыс, пренатально получавших ППК, также отмечали и в других тестах. Так, в тесте «Спонтанное чередование рукавов» у крыс группы «ППК» отмечалось превышение в 2,1 раза доли возвратов в только что

Таблица 1

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС на P24 в тесте «Открытое поле», (Mean ± SEM)

Table 1

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model on postnatal day 24 in the “Open field test” (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 10	ППК, n = 8	ППК + Фабомотизол, n = 13
Число перемещений на периферии, ед.	45,4±4,6	40,0 ±6,5	45,9±2,5
Число переходов в прецентральную и центральную зону, ед.	6,91±1,5	3,00±1,0*	12,68±1,5*, ###
Число вертикальных стоек, ед.	7,9±1,6	2,7±0,6**	6,2±1,0#
Число заглядываний в норки, ед.	4,2±0,9	0,5±0,3***	2,3±0,4*, ##

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».

Notes: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the «PPA» group.

Таблица 2

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в «Норковом тесте» на P41 (Mean ± SEM)

Table 2

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the “Hole-board test” on postnatal day 41 (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 13	ППК, n = 14	ППК + Фабомотизол, n = 19
Заглядывания в норки, ед.	13,5±1,1	7,7±2,0*	27,4±1,6***, ###
Заглядывания в центральные норки, ед.	5,2±0,6	1,1±0,5***	17,2±0,8***, ###
Число перемещений, ед.	30,0±3,2	34,0±5,9	51,7±2,0***, ###
Число вертикальных стоек, ед.	7,1±2,4	4,8±1,6	7,2±1,1##

Примечания: *, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК».
Notes: *, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; ### — $p < 0,001$ compared to the «PPA» group.

Таблица 3

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на P26 (Mean ± SEM)

Table 3

Effect of Fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the “Elevated plus maze test” on postnatal day 26 (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 10	ППК, n = 14	ППК + Фабомотизол, n = 20
Длительность нахождения в ОР, с	128,7±29,8	60,6±16,2*	127,2±10,3###
Число визитов в ОР, ед.	4,1±0,8	3,5±0,5	6,0±0,4*, ###
Общее число перемещений, ед.	8,0±1,5	8,4±1,2	11,3±0,8*, #
Число эпизодов груминга, ед.	1,8±0,4	2,9±0,5	1,2±0,2##
Длительность груминга, с	8,0±2,0	21,6±4,5*	3,6±0,9*, ###

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК». ОР — открытый рукав.
Notes: * — $p < 0,05$ compared to the “Control” group. #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the «PPA» group. ОР — open sleeve.

покинутый рукав, наряду с незначимым повышением в 1,6 раза длительности груминга (табл. 4), а в тесте «Автогруминг» число эпизодов и длительность груминга возросло в 1,6 и 5,3 раз соответственно по сравнению с контрольными показателями (рис. 1).

Фабомотизол уменьшил выраженность стереотипных проявлений у крыс с моделью РАС, что выразилось в снижении в 6,7 раза доли возвратов в только что посещённый рукав У-лабиринта и в уменьшении в 3,0 раза длительности эпизодов груминга в тесте «Спонтанное чередование рукавов» (табл. 4), а также в снижении в 1,7 в 6,9 раз числа эпизодов груминга и его длительности в тесте «Автогруминг» по сравнению с показателями крыс, пренатально получавших ППК без терапии (рис. 1).

Кроме того, в тесте «Спонтанное чередование рукавов» у крыс группы «ППК» отмечалось снижение двигательной активности и когнитивных функций. Так, крысы данной группы в 1,9 и 3,9 раза меньше совершали визитов в рукава лабиринта и их правильно чередовали соответственно, что выразилось в снижении эффективности патрулирования на 32,2 %

по сравнению с крысами группы «Контроль» (см. табл. 4).

Фабомотизол оказал корригирующее действие на двигательную активность и когнитивные функции крыс с моделью РАС, что проявилось в росте в 1,7 раза числа визитов в рукава лабиринта и в 4,4 раза числа триплетов, а также в повышении на 44,6 % эффективности патрулирования по сравнению с показателями крыс группы «ППК» (см. табл. 4).

Нарушение когнитивных функций у крыс с моделью РАС выявлено и в тесте «Распознавание нового объекта». У крыс группы «ППК» отмечался дефицит рабочей памяти, выражающийся в снижении в 1,4 и 2,5 раз предпочтения новых объектов, оцениваемого как по числу визитов в рукава с ними, так и по длительности нахождения в этих рукавах по сравнению с данными крыс группы «Контроль» (рис. 2). На фоне фабомотизола у крыс с моделью РАС предпочтение нового объекта знакомому было в 1,84 и 4,9 раз больше соответственно по числу заходов в рукава с ними и по длительности пребывания в этих рукавах, чем у крыс группы «ППК». Причём двигательная активности

Влияние фабототизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Спонтанное чередование рукавов» в У-лабиринте на P34 (Mean ± SEM)

Table 4

Effect of aabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the "Spontaneous alternation test" in the Y-Maze on postnatal day 34 (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 13	ППК, n = 14	ППК + Фабототизол, n = 20
Число триплетов	9,1±0,8	2,4±0,8***	10,5±0,8###
Число визитов в рукава, ед.	19,5±1,0	10,5±1,7***	18,1±0,8###
Эффективность патрулирования, %	52,2±4,6	20,0±5,1***	64,6±3,3*, ###
Доля возвратов, %	10,5±1,6	22,0±3,4**	3,3±1,0***, ###
Длительность груминга, с.	8,0±1,2	12,9±3,5	4,4±0,7**, #

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».
Notes: *, **, *** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "Control" group; #, ##, ### — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the «PPA» group.

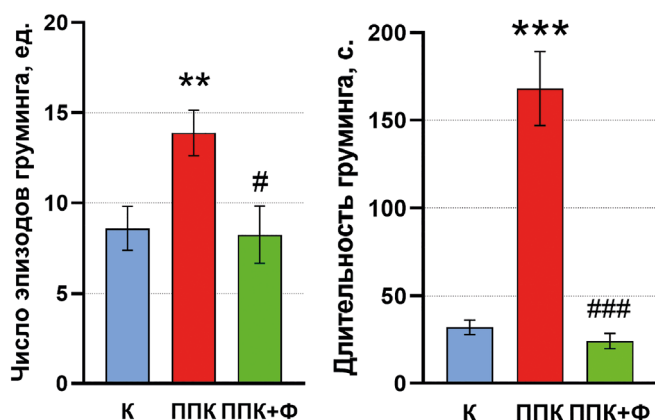


Рис. 1. Влияние фабототизола на стереотипию у крыс с моделью РАС в тесте «Автогруминг» на 54-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean ± SEM
Fig. 1. Effect of fabomotizole on stereotypy in rats with an ASD model in the "Self-grooming test" on postnatal day 54. Data are presented as Mean ± SEM

Примечания: **, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ### — $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».
Notes: **, *** — $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "Control" group; #, ### — $p < 0.05$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "PPA" group.

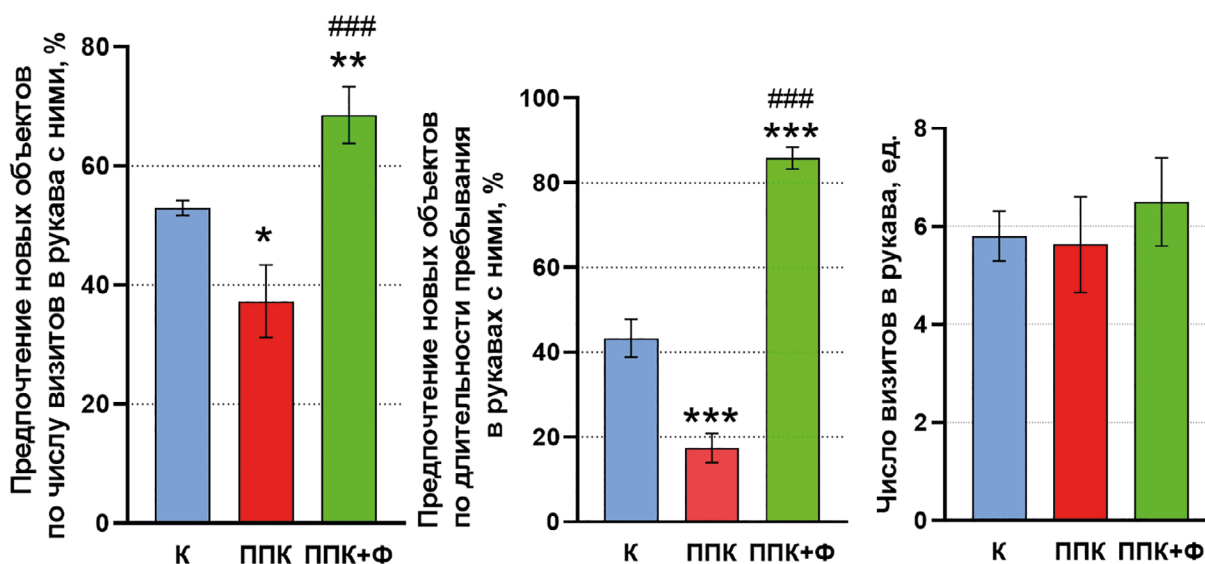


Рис. 2. Влияние фабототизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Распознавание нового объекта» на 70-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean ± SEM
Fig. 2. Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the "Novel object recognition test" on postnatal day 70. Data are presented as Mean ± SEM

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК».
Notes: *, **, *** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "Control" group; ### — $p < 0.001$ compared to the "PPA" group.

крыс всех групп, регистрируемая по числу визитов в рукава лабиринта, не отличалась (рис. 2).

Пренатальное введение ППК крысам Вистар вызывало нарушения социального поведения. Так, у крыс с моделью РАС без лечения в 20,7 раза чаще наблюдались агрессивные проявления и в 3,5 раза реже — коммуникативные в условиях «Парного теста» (рис. 3).

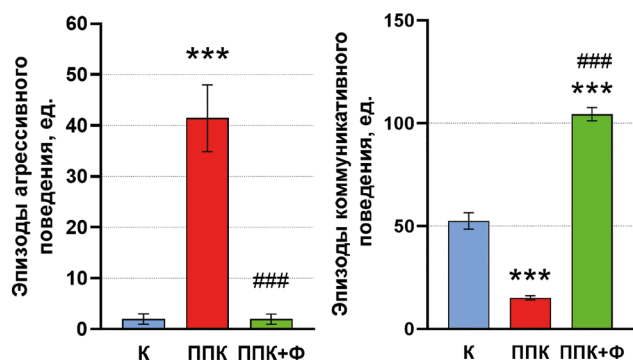


Рис. 3. Влияние фабототизола на социальное поведение крыс с моделью РАС в «Парном тесте» на 38-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean±SEM

Fig. 3. Effect of fabomotizole on social behavior of rats with an ASD model in the "Paired test" on postnatal day 38. Data are presented as Mean±SEM

Примечания: *** — $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль»; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК».

Notes: *** — $p < 0.001$ compared to the "Control" group; ### — $p < 0.001$ compared to the "PPA" group.

В «Трёхкамерном социальном тесте» длительность нахождения крыс группы «ППК» в отсеке с социальным объектом в сравнении с отсеком, не содержащим его, была в 2 раза меньше, в результате чего коэффициент предпочтения социального объекта был на 38,3 % меньше, чем у крыс группы «Контроль», при этом число контактных (на расстоянии меньше 1 см) подходов к цилиндру с незнакомой крысой и длительность нахождения рядом с ним были соответственно в 1,9 и в 5,2 раза меньше (табл. 5).

Отмеченные особенности поведения крыс с моделью РАС указывают на дефицит социальной общительности и коммуникативные нарушения.

Фабототизол повысил длительность нахождения крыс с моделью РАС в отсеке с социальным объектом в сравнении с отсеком без него, увеличив в 2,3 раза коэффициент предпочтения социального объекта, а также в 1,9 и 4,5 раз число и длительность контактных подходов к социального объекту соответственно в тесте «Трёхкамерный социальный тест» по сравнению с показателями крыс группы «ППК» (табл. 5). Также соединение полностью купировало агрессивное поведение крыс с моделью РАС и повысило в 4,9 раза уровень коммуникативного поведения относительно показателей крыс группы «ППК». Причём уровень коммуникативного поведения крыс с моделью РАС, получавших фабототизол, превосходил показатель крыс группы «Контроль» (рис. 3).

Таблица 5

Влияние фабототизола на поведение крыс с моделью РАС в «Трёхкамерном социальном тесте» на P61 (Mean±SEM)

Table 5

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the "Three-chamber sociability test" on postnatal day 61 (Mean±SEM)

Регистрируемые показатели		Группа, число крыс (n)		
		Контроль, n = 10	ППК, n = 8	ППК + Фабототизол, n = 13
Время нахождения в отсеке, с	центральном	85,9±17,6	106,5±24,8	65,2±15,1
	с социальным объектом	363,8±30,8	160,5±42,7**	417,3±25,2###
	с несциальным объектом	139,0±29,9	314,7±48,6**	115,0±20,0###
Предпочтение отсека с социальным объектом по времени нахождения в нём, %:		72,6±5,8	34,4±8,9***	78,2±4,0###
Подходы к социальному объекту, ед.		11,6±1,3	6,1±1,3**	11,6±1,6#
Контакт с социальным объектом, с		66,6±11,1	12,7±4,3***	57,4± 10,4##

Примечания: **, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».

Notes: **, *** — $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the «Control» group; #, ##, ### — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the «PPA» group.

Обсуждение / Discussion

Поведенческая реакция грызунов, подвергшихся пренатальному воздействию ППК, включает: нарушение социальных взаимодействий и снижение интереса к социальным новинкам, усиление стереотипного повторяющегося поведения, повышенную тревожность, нарушение когнитивных функций, двигательной активности и другие проявления, подобные симптомам РАС у людей [16, 17].

Результаты проведённого исследования продемонстрировали негативное воздействие пренатального введения ППК на поведение самцов крыс Вистар пубертатного возраста. В условиях различных тестов и на разных сроках оценки отдельных аспектов поведения отмечалось снижение ориентировочно-исследовательской активности, повышение выраженности стереотипии, тревожности, снижение социального игрового поведения и социальной общительности, при повышении агрессивности, нарушение когнитивных функций.

Фабомотизол оказал корректирующее влияние на отмеченные у крыс с моделью РАС нарушения. Как было описано выше, фабомотизол является агонистом S1R, которые представляют собой уникальные шаперонные белки, локализованные преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭР), в частности в зонах, ассоциированных с митохондриями (ММ) [18]. На уровне клеточной физиологии S1R взаимодействует с рецепторами IP3 типа 3, регулируя транспорт ионов кальция из ЭР в митохондрии, что оказывает протекторный эффект за счёт активации кальций-зависимых ферментов и усиления энергетического метаболизма [19].

Под действием агонистов или стрессовых факторов S1R диссоциирует от BiP (шаперона иммуноглобулин-связывающего белка), активируя свои шаперонные и сигнальные функции. Эта активность играет ключевую роль в сохранении митохондриальной целостности, регуляции продукции АТФ, контроле за активными формами кислорода и предотвращении апоптоза [18].

Было показано, что S1R способен формировать мультисубъединичные комплексы с IP3R, Bcl-2 и Rac1, опосредуя антиоксидантные эффекты [20]. Нокаут S1R усиливает повреждение клеток при окислительном стрессе, тогда как его агонисты, такие как SA4503, защищают клетки от H₂O₂-индуцированной цитотоксичности [21]. Кроме того, S1R стабилизирует белок IRE1 — сенсор ER-стресса — в ранние фазы клеточного ответа, участвуя в регуляции липидного перекисного окисления [22].

Нейровоспаление при РАС обусловлено активацией микроглии, астроцитов и эндотелиальных клеток ЦНС [23]. Агонисты S1R (SKF83959, (+)-пентазоцин) снижают экспрессию провоспалительных маркеров микроглии M1, ассоциированных с повреждением нейронов, уменьшая продукцию TNF- α и IL-10, а также ингибируют морфологические изменения и миграцию активированной микроглии [24, 25]. Кроме того, активация S1R снижает реактивный астроглиоз и способствует нейропротекции, в том числе за счёт транспорта митохондрий к нейронам и усиления экспрессии CD38, стимулирующего рост нейритов и дендритов [26].

ГАМК-эргическая система, играющая критическую роль в торможении возбуждающих сигналов, когнитивных функций и сенсорной регуляции, также может модулироваться через S1R. Шаперонная активность рецептора влияет на экспрессию α - и β -субъединиц ГАМК_A-рецепторов, а его агонисты (например, фабомотизол) восстанавливают чувствительность бензодиазепинового сайта, ослабленную стрессом [27]. Глутаматергическая система является одной из ключевых в патогенезе РАС. Шаперон S1R регулирует активность глутаматных рецепторов, включая их фосфорилирование и экспрессию, а также модулирует выброс глутамата через пресинаптические механизмы [27, 28].

Таким образом, активация S1R потенциально оказывает модулирующее воздействие на ключевые патологические механизмы РАС — от нейровоспаления и митохондриальной дисфункции до нарушения нейротрансмиттерных систем. Эти данные подтверждают перспективность S1R как терапевтической мишени при аутизме и сопутствующих нейропсихиатрических расстройствах.

Заключение / Conclusion

В проведённом исследовании фабомотизол в дозе 10 мг/кг при длительном интрагастральном введении (с 6-го по 70-й день постнатального развития) самцам крыс с моделью РАС корректировал поведенческие нарушения, вызванные пренатальным введением ППК, что выражалось в повышении локомоторной и исследовательской активности, уменьшении стереотипии, агрессивности и тревожности, улучшении социальных и когнитивных функций. Полученные данные обосновывают перспективность разработки фабомотизола в качестве средства терапии РАС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России № FGFG-2025-0009.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out as part of the state assignment of the Russian Ministry of Education and Science No. FGFG-2025-0009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бояркин Валентин Сергеевич — аспирант, м. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: bojarkin_vs@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Valentin S. Boyarkin — Postgraduate student, junior of the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders, Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: bojarkin_vs@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Капица Инга Геннадиевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: kapica_ig@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

РИНЦ SPIN-код: 7339-8634

Inga G. Kapitsa — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders, Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: kapica_ig@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

RSCI SPIN code: 7339-8634

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории фармакологии психических заболеваний и отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: voronina_ta@academpharm.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders and Neuropsychopharmacology Department, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: voronina_ta@academpharm.ru

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

RSCI SPIN-code: 5766-3452

Список литературы / References

- Sharma AR, Batra G, Saini L, et al. Valproic Acid and Propionic Acid Modulated Mechanical Pathways Associated with Autism Spectrum Disorder at Prenatal and Neonatal Exposure. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(5):399-408. doi: 10.2174/1871527320666210806165430.
- Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2012 Aug 24;23. doi: 10.3402/mehd.v23i0.19260.
- Shams S, Foley KA, Kavaliers M, et al. Systemic treatment with the enteric bacterial metabolic product propionic acid results in reduction of social behavior in juvenile rats: Contribution to a rodent model of autism spectrum disorder. *Dev Psychobiol*. 2019 Jul;61(5):688-699. doi: 10.1002/dev.21825
- Alhusaini A, Sarawi W, Mattar D, et al. Acetyl-L-carnitine and/or liposomal co-enzyme Q10 prevent propionic acid-induced neurotoxicity by modulating oxidative tissue injury, inflammation, and ALDH1A1-RA-RAR α signaling in rats. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep;153:113360. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113360
- Alonazi M, Ben Bacha A, Al Suhaibani A, et al. Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Transl Neurosci*. 2022 Sep 8;13(1):292-300. doi: 10.1515/tnci-2022-0226.
- Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, La Gamma EF. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2014 Aug 29;9(8):e103740. doi: 10.1371/journal.pone.0103740.
- Alabdali AN, Ben Bacha A, Alonazi M, et al. Impact of GABA and nutritional supplements on neurochemical biomarkers in autism: a PPA rodent model study. *Front Mol Neurosci*. 2025 Mar 18;18:1553438. doi: 10.3389/fnmol.2025.1553438.
- Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*. 2007 Nov 2;131(3):596-610. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.036.
- Voronin MV, Vakhitova YV, Tsyrysheva IP, et al. Involvement of Chaperone Sigma1R in the Anxiolytic Effect of Fabomotizole. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5455. doi: 10.3390/ijms22115455.
- Бояркин В.С., Капица И.Г., Воронина Т.А. Влияние фабомоти-зола на показатели развития в перинатальном (гнездовом) периоде у крыс с расстройством аутистического спектра, вызванным пренатальным введением пропионовой кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2025;88(4):8-14. [Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA. Effects of fabomotizole on developmental parameters in the perinatal (nesting) period of rats with prenatally induced autism spectrum disorder caused by propionic acid administration. *Exp Clin Pharmacol*. 2025;88(4):8-14. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-4-8-14. EDN: VPCRJG
- González-Cano SI, Camacho-Abrego I, Diaz A, et al. Prenatal exposure to propionic acid induces altered locomotion and reactive astrogliosis in male rats. *J Chem Neuroanat*. 2021 Nov;117:102011. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.102011.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012 (In Russ.)].
- Meeking MM, MacFabe DF, Mephram JR, et al. Propionic acid induced behavioural effects of relevance to autism spectrum disorder evaluated in the hole board test with rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Mar 8;97:109794. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109794.
- Schneider T, Przewlocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):80-9. doi: 10.1038/sj.npp.1300518.
- Bambini-Junior V, Zanatta G, Della Flora Nunes G, et al. Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. *Neurosci Lett*. 2014 Nov 7;583:176-81. doi: 10.1016/j.neulet.2014.09.039.
- Foley KA, Ossenkopp KP, Kavaliers M, Macfabe DF. Pre- and neonatal exposure to lipopolysaccharide or the enteric metabolite, propionic acid, alters development and behavior in adolescent rats in a sexually dimorphic manner. *PLoS One*. 2014 Jan 22;9(1):e87072. doi: 10.1371/journal.pone.0087072.
- Foley KA, MacFabe DF, Vaz A, et al. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to propionic acid and lipopolysaccharide on social behavior in neonatal, adolescent, and adult rats: implications for autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2014 Dec;39:68-78. doi: 10.1016/j.jjidevneu.2014.04.001.
- Lachance V, Bélanger SM, Hay C, et al. Overview of Sigma-1R Subcellular Specific Biological Functions and Role in Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 19;24(3):1971. doi: 10.3390/ijms24031971.
- de Ridder I, Kerkhofs M, Lemos FO, et al. The ER-mitochondria interface, where Ca²⁺ and cell death meet. *Cell Calcium*. 2023 Jun;112:102743. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102743.
- Bailly C, Degand C, Laine W, et al. Implication of Rac1 GTPase in molecular and cellular mitochondrial functions. *Life Sci*. 2024 Apr 1;342:122510. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122510.
- Tuerxun T, Numakawa T, Adachi N, et al. SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression. *Neurosci Lett*. 2010 Jan 29;469(3):303-8. doi: 10.1016/j.neulet.2009.12.013.
- Mori T, Hayashi T, Hayashi E, Su TP. Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PLoS One*. 2013 Oct 18;8(10):e76941. doi: 10.1371/journal.pone.0076941.
- Gao C, Jiang J, Tan Y, Chen S. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Sep 22;8(1):359. doi: 10.1038/s41392-023-01588-0.
- Wu Z, Li L, Zheng LT, et al. Allosteric modulation of sigma-1 receptors by SKF83959 inhibits microglia-mediated inflammation. *J Neurochem*. 2015 Sep;134(5):904-14. doi: 10.1111/jnc.13182.
- Zhao J, Ha Y, Liou GI, et al. Sigma receptor ligand, (+)-pentazocine, suppresses inflammatory responses of retinal microglia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 May 8;55(6):3375-84. doi: 10.1167/iovs.13-12823.
- Wang Y, Ni J, Gao T, et al. Activation of astrocytic sigma-1 receptor exerts antidepressant-like effect via facilitating CD38-driven mitochondria transfer. *Glia*. 2020 Nov;68(11):2415-2426. doi: 10.1002/glia.23850.
- Voronin MV, Shagin SV, Litvinova SA, et al. Pharmacological Analysis of GABAA Receptor and Sigma1R Chaperone Interaction: Research Report I-Investigation of the Anxiolytic, Anticonvulsant and Hypnotic Effects of Allosteric GABAA Receptors' Ligands. *Int J Mol Sci*. 2023 May 31;24(11):9580. doi: 10.3390/ijms24119580.
- Kourrich S, Su TP, Fujimoto M, Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends Neurosci*. 2012 Dec;35(12):762-71. doi: 10.1016/j.tins.2012.09.007.



Сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® в исследовании биоэквивалентности

Василюк В. Б.¹, Синявин С. А.¹, Глобенко А. А.², Капашин А. В.², Пасько М. А.²

¹ ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Изучение сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг и референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг у здоровых добровольцев после приёма пищи.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное сравнительное двухпериодное перекрёстное исследование по изучению фармакокинетических параметров, биоэквивалентности и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® — таблетки 1 мг и таблетки 2 мг. В исследовании приняли участие 36 здоровых добровольцев, которые были рандомизированы в 2 группы по 18 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов в периодах 1 и 2 исследования. Добровольцы, рандомизированные в группу 1 (последовательность RT), в периоде 1 приняли 2 таблетки препарата Ранквилон® в дозировке 1 мг, а в периоде 2 — 1 таблетку препарата Ранквилон® в дозировке 2 мг. Добровольцы, рандомизированные в группу 2 (последовательность TR), принимали препараты исследования в обратном порядке. Отмывочный период между приёмами препаратов составил 7 дней. Определение концентрации действующего вещества препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан) проводилось при помощи валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). В ходе исследования оценивались основные параметры жизнедеятельности добровольцев, их лабораторные показатели (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также данные электрокардиографии (ЭКГ). Выявление жалоб, а также любых отклонений от нормальных физиологических значений в состоянии добровольцев, лабораторных анализах и параметрах ЭКГ, расценивалось в качестве нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составило $8,00 \pm 3,67$ и $8,29 \pm 3,75$ нг/мл для исследуемого и референтного препаратов соответственно. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) для исследуемого препарата составило $18,91 \pm 7,49$ нг·ч/мл, а для референтного препарата — $21,05 \pm 8,33$. Рассчитанный доверительный интервал (ДИ) для отношений средних значений показателей C_{max} и AUC_{0-t} составил 83,36–107,74 % и 83,06–98,61 % соответственно, что укладывается в пределы установленного диапазона биоэквивалентности (80,00–125,00 %). В ходе исследования было зарегистрировано 22 нежелательных явления (НЯ) у 13 добровольцев. Из них 8 НЯ были зарегистрированы у 5 (27,8 %) добровольцев в группе 1 и 14 НЯ у 8 (44,4 %) добровольцев в группе 2. Все зарегистрированные НЯ были лёгкой степени тяжести и разрешились без последствий для здоровья добровольцев. Выявленные НЯ не потребовали назначения дополнительной терапии или применения ограничительных действий в отношении препаратов исследования.

Заключение. В ходе исследования была установлена биоэквивалентность исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг и референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг при приёме в одинаковой дозе 2 мг. Оба препарата показали благоприятный и сопоставимый профиль безопасности.

Ключевые слова: тревожные расстройства; неврастения; расстройства приспособительных реакций; Ранквилон®

Для цитирования:

Василюк В. Б., Синявин С. А., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® в исследовании биоэквивалентности. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):96–104. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-96-104>. EDN: WBWIRT

Поступила: 17.11.2025. В доработанном виде: 17.12.2025. Принята к печати: 25.12.2025. Опубликовано: 30.12.2025.

Pharmacokinetic and safety comparison of two dosage strengths of the drug Ranquilon®: a bioequivalence study

Vasilyu B. Vasilyuk¹, Serafim A. Sinyavin¹, Alexander A. Globenko², Aleksey V. Kapashin², Maksim A. Pasko²

¹ Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the comparative pharmacokinetics, bioequivalence, and safety of the test product Ranquilon® 2 mg tablets and the reference drug Ranquilon® 1 mg tablets in healthy volunteers under fed conditions.

Material and methods. A randomized, open-label, comparative, two-period crossover study was conducted to evaluate the pharmacokinetic parameters, bioequivalence, and safety of two dosage strengths of the drug Ranquilon® — 1 mg tablets and 2 mg tablets. Thirty-six healthy volunteers were randomized into two sequence groups ($n=18$ per group). Participants in group 1 (sequence RT) received two 1 mg tablets of Ranquilon® in period 1 and one 2 mg tablet of Ranquilon® in period 2. Participants in group 2 (sequence TR) received the study drugs in the reverse order. The washout period between dosing was 7 days. The plasma concentration of the active substance of Ranquilon® (amide N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan) was determined using a validated method of high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Vital signs, clinical laboratory parameters (complete blood count and biochemical blood analysis, urinalysis), and 12-lead electrocardiogram (ECG) data were monitored and evaluated during the study. All subject-reported complaints, as well as any deviations from reference ranges in volunteers' clinical condition, laboratory tests results, and ECG parameters, were considered by the investigators as adverse events (AEs).

Results. The mean maximum plasma concentration (C_{max}) was 8.00 ± 3.67 ng/ml for the test product and 8.29 ± 3.75 ng/ml for the reference drug. The mean area under the concentration-time curve (AUC_{0-t}) was 18.91 ± 7.49 ng \times hr/ml for the test product, and 21.05 ± 8.33 for the reference drug. The calculated 90 % confidence intervals (CI) for the mean ratios (test/reference) of C_{max} and AUC_{0-t} were 83.36–107.74 % and 83.06–98.61 %, respectively. Both intervals fall within the predefined bioequivalence range of 80.00–125.00 %. A total of 22 adverse events (AEs) were reported in 13 volunteers. Eight AEs occurred in 5 volunteers (27.8 %) in group 1, and fourteen AEs in 8 volunteers (44.4 %) in group 2. All AEs were mild in severity, resolved spontaneously without sequelae, and required no therapeutic intervention or study-drug discontinuation.

Conclusion. Bioequivalence between the test product Ranquilon® 2 mg tablets and the reference drug Ranquilon® 1 mg tablets was conclusively demonstrated at an equivalent dose of 2 mg of the active substance. Both products exhibited favorable and comparable safety profiles.

Keywords: anxiety disorders; neurasthenia; adjustment disorders; Ranquilon®

For citations:

Vasilyuk VB, Sinyavin SA, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA. Pharmacokinetic and safety comparison of two dosage strengths of the drug Ranquilon®: a bioequivalence study. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):96–104. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-96-104>. EDN: WBWIRT

Received: 17.11.2025. **Revision received:** 17.12.2025. **Accepted:** 25.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

По данным эпидемиологических исследований около 4 % населения земного шара страдают тревожными расстройствами. В 2021 году 359,2 млн человек отмечали различные проявления тревоги. При этом на протяжении последних тридцати лет наблюдается неуклонный рост числа тревожных расстройств. Так, по данным исследования Global Burden of Disease Study 2021, с 1990 по 2019 гг. число пациентов с впервые выявленными тревожными расстройствами увеличилось с 31,13 млн в 1990 году до 45,82 млн в 2019 году. Наибольший прирост заболеваемости наблюдается в странах Латинской Америки — Бразилии (53,2 %), Перу (38,4 %) и Боливии (42,2 %). По числу пациентов с тревожными расстройствами на 100 тыс. человек лидируют Португалия (9712,4 случаев), Бразилия (9007,4 случаев) и Парагвай (8390 случаев). Наиболее низкие значения по данному показателю отмечаются в Монголии (2256,9 случаев), Узбекистане (2339,5 случаев) и Казахстане (2462,9 случаев) [1–3].

Тревога проявляется в виде субъективно неприятного эмоционального состояния, которое сопровождается чувством неопределённости, ожидания негативных событий или волнующих предчувствий. Проявления тревоги крайне разнообразны, в связи с чем в отдельные нозологии выделяют генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство (социофобия), агорафобию, а также другие специфические фобии. Часто тревожные расстройства сочетаются с проявлениями депрессии и астении, что позволяет рассматривать их в качестве коморбидных состояний [4–7].

Отличительным признаком астении является слабость, которая ощущается как постоянное чувство физической и умственной усталости, сохраняющееся даже после отдыха. Несмотря на то, что слабость и утомляемость могут отмечаться и у здоровых людей, их наличие обычно пропорционально приложенным усилиям и продолжительности нагрузки. В случае

астении пациенты отмечают несоответствие выраженности усталости и степени затраченных усилий. Важным диагностическим критерием астении является наличие сохраняющейся усталости на протяжении 1 месяца и более. Среди других симптомов астении можно выделить быструю истощаемость в процессе выполнения рутинной деятельности, раздражительность, различные виды гиперестезии (нетерпимость яркого света, громких звуков, резких запахов и т. п.), гипотимию, рассеянность внимания, а также расстройства сна [8–10].

Тревожные расстройства могут усиливаться на фоне нарушения приспособительных реакций (адаптации) под воздействием стресса. По статистическим данным расстройства адаптации с тревожной симптоматикой составляют от 17 до 29 % среди всех расстройств адаптации. При их формировании особое внимание уделяется интенсивности и частоте воздействия стрессогенных факторов, а также их индивидуальной значимости для человека. Так, под воздействием стрессового фактора одинаковой интенсивности, силы и частоты у одних лиц происходит нарушение приспособительных реакций, а у других — нет. Тревожный синдром при расстройствах адаптации проявляется в виде усиления чувства неопределённости, неспособности справиться со сложной ситуацией и сопровождается снижением функциональной активности в повседневной жизни. При этом пациенты могут ощущать страх, повышенное напряжение, раздражённость или плаксивость [11, 12].

АО «Валента Фарм» разработан лекарственный препарат Ранквилон®, таблетки, 1 мг, который применяется для лечения тревожных состояний при неврастении и расстройстве приспособительных реакций. Действующим веществом препарата является амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан, анксиолитическое действие которого реализуется за счёт блокады центральных холецистокининовых рецепторов. Ранее проведённые регистрационные и пострегистрационные клинические исследования подтвердили его эффективность и безопасность по всем заявленным показаниям. Максимальная су-

точная доза препарата Ранквилон® составляет 6 мг, в связи с чем для удобства его приёма была разработана лекарственная форма таблетки с дозировкой 2 мг.

С целью установления биоэквивалентности разработанного лекарственного препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг с ранее зарегистрированным препаратом Ранквилон®, таблетки, 1 мг было проведено клиническое исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и безопасности указанных препаратов у здоровых добровольцев после приёма пищи.

Материал и методы / Material and methods

Данное исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами Надлежащей Клинической Практики (ICH E6(R2) GCP) и регламентировалось действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и РФ. Перед проведением исследования было получено одобрение Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Министерства здравоохранения РФ № 374 от 19 декабря 2024 г.) и Министерства здравоохранения РФ (Разрешение № 28 на проведение клинических исследований от 22 января 2025 г.).

Проведённое клиническое исследование имело дизайн открытого, рандомизированного, перекрёстного, двухпериодного исследования, в ходе которого изучалась фармакокинетика и безопасность двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® — таблетки, 2 мг (исследуемый препарат, Т) и таблетки, 1 мг (референтный препарат, R).

Перед проведением каких-либо процедур исследования каждый доброволец подписывал форму информированного согласия на участие в исследовании. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет, которые соответствовали следующим критериям: верифицированный диагноз «здоров»; уровень систолического артериального давления (САД) должен был находиться в пределах от 100 до 130 мм рт. ст., для диастолического артериального давления (ДАД) — от 60 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 89 ударов в минуту; частота дыхательных движений (ЧДД) — от 12 до 20 в 1 минуту; температура тела — от 36,0 °С до 36,9 °С, индекс массы тела (ИМТ) — не менее 18,5 кг/м² и не более 30 кг/м², при этом масса тела мужчин должна была составлять более 55 кг, а женщин — более 45 кг; для женщин — отрицательный результат теста на наличие β-ХГЧ в моче. Также все добровольцы давали согласие использовать методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения.

При выявлении следующих критериев доброволец не включался в исследование: отягощённый аллергологический анамнез; гиперчувствительность

и/или лекарственная непереносимость действующего или вспомогательных веществ, входящих в состав препаратов исследования; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция в анамнезе; хронические заболевания органов и систем организма; ранее проведённые хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), за исключением аппендэктомии, выполненной не менее чем за 1 год до скрининга; заболевания/состояния, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на фармакокинетические параметры препаратов исследования; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до скрининга; приём лекарственных препаратов (ЛП), оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени менее чем за 2 месяца до скрининга; регулярный приём ЛП менее чем за 2 недели до скрининга и разовый приём ЛП менее чем за 7 дней до скрининга; донорство крови или плазмы менее чем за 3 месяца до скрининга; использование гормональных контрацептивов менее чем за 2 месяца до начала скрининга; применение депо-инъекций лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до начала скрининга; беременность или период лактации; положительный результат анализа на β-ХГЧ в моче у женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом; незащищённый половой контакт у женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом с нестерилизованным партнером в течение 30 дней до приёма препаратов исследования; участие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца перед скринингом или параллельно с представленным исследованием; приём более 10 единиц алкоголя (1 единица алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков) в неделю в течение месяца до проведения скрининга или сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении ЛП; курение более 10 сигарет в день в настоящее время или курение указанного количества сигарет в анамнезе в течение 6 месяцев, предшествовавших скринингу; несогласие воздерживаться от курения на период пребывания в стационаре; употребление цитрусовых, клюквы, шиповника и продуктов их содержащих, препаратов или продуктов с содержанием зверобоя — за 7 дней до приёма препаратов исследования; дегидратация вследствие развития диареи, рвоты или другой причины в течение последних 24 часов до приёма исследуемых ЛП; положительный результат анализа крови на ВИЧ инфекцию, *Treponema pallidum*, гепатиты В и С; клинически значимые отклонения на ЭКГ в анамнезе и/или на скрининге; положительные анализы на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств в моче и паров алкоголя в выдыхаемом воздухе на скрининге; планирование пребывания в стационаре в период проведения исследования по другому поводу, не свя-

занному с текущим исследованием; невозможность либо неспособность соответствовать требованиям протокола, выполнять процедуры, соблюдать диету и режим активности; принадлежность к уязвимой группе добровольцев.

Критериями исключения являлись: отказ добровольца от дальнейшего участия в исследовании; несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании; возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности добровольца; ошибочное включение добровольца в исследование; появление в ходе исследования тяжёлого и/или серьёзного нежелательного явления (СНЯ); необходимость проведения терапии, способной повлиять на фармакокинетические параметры препаратов исследования; пропуск отбора 2 и более проб крови подряд или 3 и более проб крови в течение одного периода исследования; возникновение рвоты или диареи в течение 3 ч после приёма препарата исследования; положительный тест мочи на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств или положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе; положительный тест на беременность у женщин, а также возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно утверждённому протоколу.

Исследование состояло из периода скрининга (до 14 дней), периодов 1 и 2 (длительность каждого периода составила 1,5 суток), разделённых отмывочным периодом (7 дней с момента первого приёма препарата исследования) и периода последующего наблюдения (через 7 ± 1 день после последнего приёма препаратов исследования).

Исследование имело перекрёстный дизайн. Все добровольцы были рандомизированы в 2 равные группы по 18 человек в каждой. Добровольцы из группы 1 получали препараты исследования в соответствии с последовательностью RT — в периоде 1 принимали 2 таблетки препарата Ранквилон[®], таблетки, 1 мг (R), а в периоде 2 — 1 таблетку препарата Ранквилон[®], таблетки, 2 мг (T). Добровольцы, рандомизированные в группу 2, принимали препараты в обратном порядке, соответствующем последовательности TR.

Всем добровольцам в день 1 периода 1 и в день 8 периода 2 предоставлялся завтрак с общей калорийностью 800–1000 ккал, из которых 500–600 ккал должно было приходиться на жиры, 150 ккал — на белки и 250 ккал — на углеводы. Добровольцы принимали препараты исследования после завершения завтрака, запивая их 200 ± 10 мл питьевой воды комнатной температуры. Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

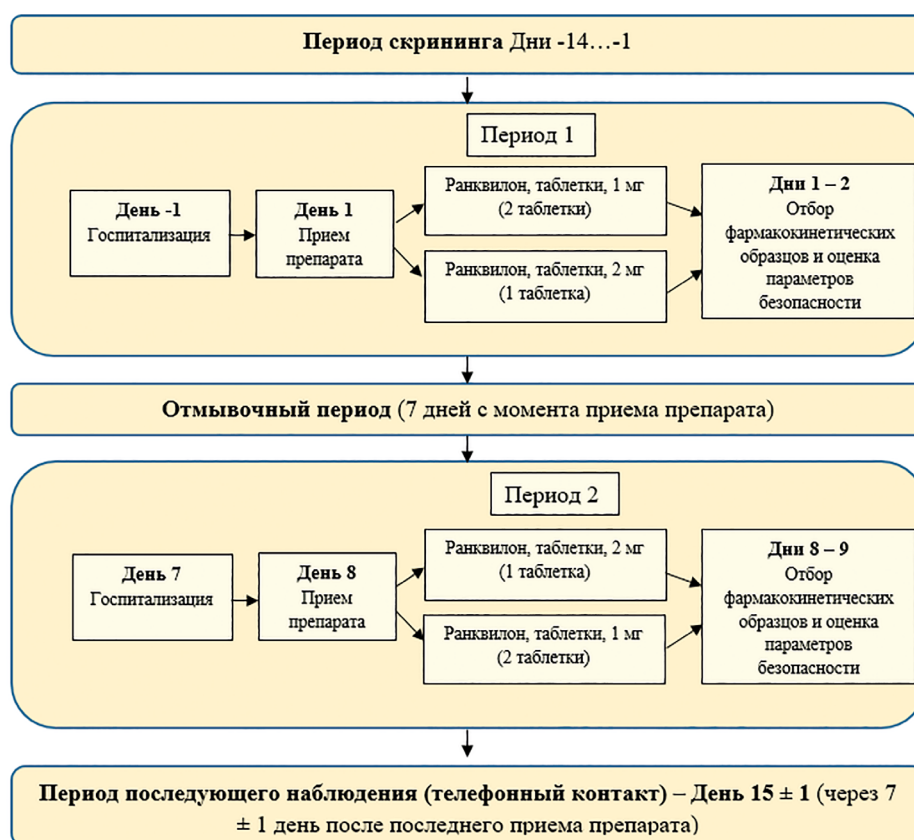


Рис. 1. Графическая схема исследования
Fig. 1. Graphical diagram of the study

Отбор образцов крови производился во временных точках: 0 ч (не более чем за 5 мин до приёма препаратов исследования) и через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2,5 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч и 10 ч после приёма препаратов исследования (16 проб крови в каждом из периодов исследования). Общий объём отбираемой крови, включая образцы для проведения лабораторных анализов, во всех периодах исследования не превышал 250 мл.

Определение концентрации действующего вещества препарата Ранквилон® — амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана проводили при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Разработанная методика была валидирована биоаналитической лабораторией по следующим параметрам: селективность; прецизионность; правильность; калибровочный диапазон, нижний и верхний пределы количественного определения; калибровочное уравнение и коэффициент корреляции; стабильность аналитов в плазме крови в условиях обработки и в течение всего периода хранения (постпрепаративная стабильность; кратковременная температурная стабильность; стабильность после замораживания/оттаивания); степень экстракции; оценка матричного эффекта и эффект переноса. Нижний предел количественного определения (НПКО) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана составил 0,10 нг/мл, диапазон определяемых концентраций — от 0,10 до 20,00 нг/мл.

Для каждого добровольца рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови добровольца (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC_{0-t}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» экстраполированная до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), остаточная (экстраполируемая) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» ($AUC_{t-\infty}$), период полувыведения ($t_{1/2}$), константа скорости терминальной элиминации (k_{el}), среднее время удержания действующего вещества в плазме (MRT), объём распределения (V_d) и плазменный клиренс (Cl).

В ходе исследования регистрировали все случаи развития НЯ, а также серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) на основании сбора жалоб, результатов физикального обследования, оценки параметров АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела, лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) и данных ЭКГ. Кодировка выявленных НЯ производилась в соответствии со словарем медицинских терминов для регуляторных целей (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA версии 28.0).

Статистический анализ фармакокинетических параметров и оценка биоэквивалентности проводи-

лись при помощи программного обеспечения Statistica (версия 10.0, TIBCO Software Inc., Пало Альто, США), Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, Редмонд, США), R (версия 4.4.3 (2025-02-28 ucrt), The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и RStudio (версия 2024.12.0.467, Posit Software, PBC, Бостон, США). Непосредственно для анализа биоэквивалентности использовался пакет R «bea» (версия 2.9.1), полностью валидированный относительно современного коммерческого программного обеспечения WinNonlin. Для статистического анализа исходных характеристик и других клинических данных, а также статистического анализа безопасности использовалось программное обеспечение R (версия 4.4.2 (2024-10-31 ucrt), The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и RStudio (версия 2024.12.0.467, Posit Software, PBC, Бостон, США).

Заключение о биоэквивалентности препаратов исследования может быть сделано в том случае, если 90 % доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений логарифмически преобразованных параметров AUC_{0-t} и C_{max} амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана находятся в установленных пределах 80,00–125,00 %.

Результаты / Results

В популяцию для анализа безопасности и фармакокинетики вошли данные 36 добровольцев, в популяцию для оценки биоэквивалентности — 35 добровольцев (1 доброволец (последовательность TR) отказался от дальнейшего участия в исследовании после окончания периода 1). Средний возраст добровольцев составил $28,42 \pm 7,17$ лет. В исследование было включено 19 (52,8 %) женщин и 17 (47,2 %) мужчин. Средний рост добровольцев составил $1,74 \pm 0,10$ м, средняя масса тела добровольцев — $71,14 \pm 12,99$ кг, а средний ИМТ — $23,44 \pm 2,93$ кг/м².

Сведения о фармакокинетических показателях амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана в составе исследуемого и референтного препаратов представлены в табл. 1.

Усреднённые фармакокинетические профили амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана во времени (в линейной и полулогарифмической шкалах) после приёма исследуемого (Т) и референтного (R) препаратов представлены на рис. 2 и 3.

На основании полученных данных были рассчитаны 90 % ДИ для отношений значений AUC_{0-t} и C_{max} исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг (АО «Валента Фарм», Россия), которые составили 83,36–107,74 % (отношение средних 94,77 %) для показателя C_{max} и 83,06–98,61 % (отношение средних 90,50 %) для показателя AUC_{0-t} . Полученные ДИ для обоих показателей находятся в пределах диапазона 80,00–125,00 %,

Таблица 1

Усреднённые значения фармакокинетических показателей амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана при приёме исследуемого и референтного препаратов (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение)

Table 1

Mean pharmacokinetic parameters of the amide N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan after administration of the test and reference formulations (arithmetic mean ± standard deviation)

Параметр	Исследуемый препарат Ранквилон®, таблетки, 2 мг	Референтный препарат Ранквилон®, таблетки, 1 мг
C_{max} , нг/мл	8,00±3,67	8,29±3,75
T_{max} , ч*	2,50	1,75
AUC_{0-t} , нг×ч/мл	18,91±7,49	21,05±8,33
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	19,55±7,64	21,74±8,43
$AUC_{t-\infty}$, нг×ч/мл	0,035±0,029	0,036±0,034
k_{el} , ч ⁻¹	0,560±0,236	0,583±0,229
$t_{1/2}$, ч	1,56±1,00	1,35±0,53
MRT, ч	3,71±1,00	3,40±1,04
Cl, мл/ч	119,74±49,27	105,66±52,83
V_d , мл	451,70±247,85	360,63±260,40
$AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$, %	96,5±2,9	96,4±3,4

Примечания: C_{max} — максимальная плазменная концентрация; T_{max} — время достижения максимальной плазменной концентрации; $AUC_{(0-t)}$ — площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приёма лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t; $AUC_{(0-\infty)}$ — площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приёма лекарственного препарата до бесконечности; $AUC_{(t-\infty)}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; k_{el} — константа скорости терминальной элиминации; $t_{1/2}$ — период полувыведения; MRT — время удержания действующего вещества в плазме крови; Cl — плазменный клиренс; V_d — объём распределения; * — для показателя T_{max} значения указаны в виде медианы.

Notes: C_{max} is the maximum plasma concentration; T_{max} is the time to reach the maximum plasma concentration; $AUC_{(0-t)}$ is the area under the curve “plasma concentration — time” from the moment of taking the drug to the last detectable concentration at the time point t; $AUC_{(0-\infty)}$ is the area under the curve “plasma concentration — time” from the moment of taking the drug to infinity; $AUC_{(t-\infty)}$ is the residual (extrapolated) area under the pharmacokinetic curve “concentration-time”; k_{el} is the rate constant of terminal elimination; $t_{1/2}$ is the half-life; MRT is the retention time of the active substance in blood plasma; Cl is plasma clearance; V_d is the volume of distribution; * — for the T_{max} indicator, the values are indicated as the median.

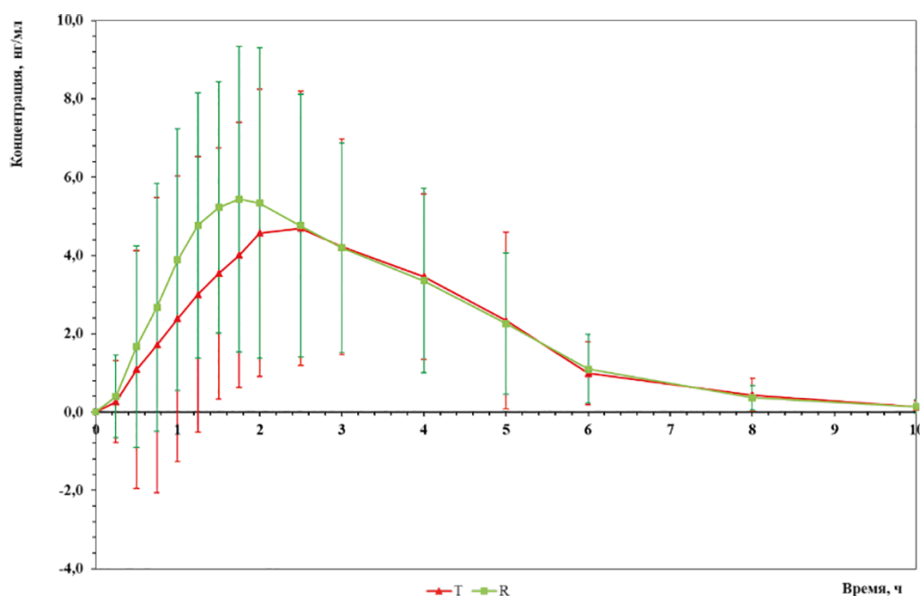


Рис. 2. График усреднённых фармакокинетических профилей (в линейных координатах) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в плазме крови добровольцев после приёма препаратов исследования

Fig. 2. Mean pharmacokinetic profiles (in linear coordinates) of N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide in plasma of volunteers after administration of the study drugs

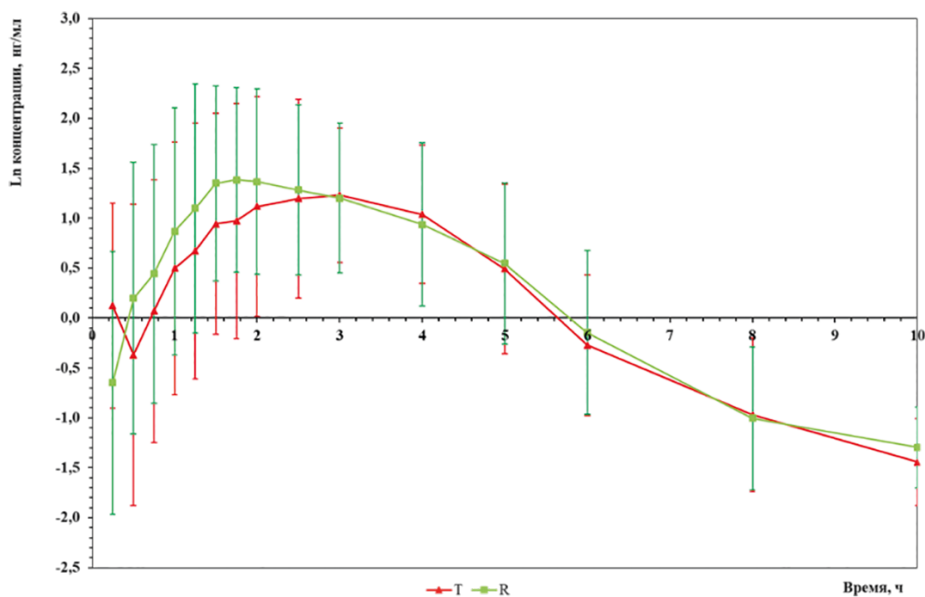


Рис. 3. График усреднённых фармакокинетических профилей (в полулогарифмических координатах) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана в плазме крови добровольцев после приёма препаратов исследования
Fig. 3. Mean pharmacokinetic profiles (in semi-logarithmic coordinates) of N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide in plasma of volunteers after administration of the study drugs

что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов. Результаты проведённого анализа представлены в табл. 2.

В ходе исследования было зарегистрировано 22 НЯ у 13 добровольцев: 8 НЯ были зарегистрированы у 5 (27,8 %) добровольцев в группе 1 (последовательность RT) и 14 НЯ у 8 (44,4 %) добровольцев в группе 2 (последовательность TR). Статистически значимых межгрупповых различий по частоте развития НЯ отмечено не было.

Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны нервной системы, реже регистрировались НЯ в виде общих нарушений и реакций в месте введения.

В исследовании не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ или других значимых НЯ, которые могли бы привести к досрочному выбыванию

добровольца из исследования. Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, были лёгкой степени тяжести и полностью разрешились без последствий для здоровья добровольцев, не потребовав назначения какой-либо сопутствующей терапии. Выявленные НЯ не потребовали назначения дополнительной терапии или применения каких-либо действий в отношении препаратов исследования.

Обсуждение / Discussion

Действующее вещество препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан) разрабатывалось под кодовым названием ГБ-115 в Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова. При его создании учёные опирались

Результаты оценки биоэквивалентности препаратов Ранквилон, таблетки, 2 мг (Т) и Ранквилон, таблетки, 1 мг (R)
Table 2

Results of bioequivalence assessment of Ranquilon, tablets, 2 mg (T) and Ranquilon, tablets, 1 mg (R)

Параметр	Отношение GM (T/R)	90 % ДИ (НГ ДИ – ВГ ДИ)	Критерий биоэквивалентности	
C_{max}	94,77 %	83,36–107,74 %	80,00–125,00 %	выполнен
AUC_{0-t}	90,50 %	83,06–98,61 %	80,00–125,00 %	выполнен

Примечания: GM — среднее геометрическое; НГ — нижняя граница доверительного интервала; ВГ — верхняя граница доверительного интервала; ДИ — доверительный интервал.

Notes: GM — geometric mean; НГ — lower bound of the confidence interval; ВГ — upper bound of the confidence interval; ДИ — confidence interval.

на топохимический принцип Шемякина–Овчинникова–Иванова. Данный принцип позволяет предположить, что пептид, состоящий из D-аминокислот, расположенных в порядке, обратном природному, может обладать той же активностью, что и природный пептид из L-аминокислот, поскольку при этом сохраняется взаимное пространственное расположение боковых радикалов. При этом замещение L-аминокислот на D-аминокислоты в составе пептидной цепи может приводить к обратному фармакологическому эффекту [13, 14]. Таким образом, перед учёными стояла задача в виде разработки пептида, подобного по структуре, но обладающего противоположными фармакологическими эффектами по сравнению с ХЦК-4. Синтезированное вещество — ГБ-115 (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан) полностью удовлетворяло поставленным целям.

В 2023 г. АО «Валента фарм» зарегистрировало лекарственный препарат Ранквилон[®], таблетки, 1 мг, действующим веществом которого является амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан. Анксиолитическая активность препарата была подтверждена в доклинических и клинических исследованиях. В исследовании III фазы (идентификатор № NCT05586789 на портале Clinicaltrials.gov), вклю-

чавшем 220 пациентов с тревожными состояниями при неврастении или расстройстве адаптации, исследуемый препарат Ранквилон[®], таблетки, 1 мг (суточная доза 6 мг) показал превосходство над группой плацебо по частоте снижения суммарного балла по шкале HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) на 50 % и более к 28 дню от начала терапии (70 против 24,5 % в группе терапии и плацебо соответственно, $p < 0,0001$) [16]. Разработка нового варианта дозировки таблетки 2 мг позволит повысить удобство приёма препарата для пациентов, что важно для достижения лучшей compliance.

Заключение / Conclusion

В ходе исследования была установлена биоэквивалентность исследуемого препарата Ранквилон[®], таблетки, 2 мг в отношении референтного препарата Ранквилон[®], таблетки, 1 мг при однократном приёме в дозе 2 мг. Оба препарата показали сходный и благоприятный профиль безопасности. Разработанная дозировка 2 мг позволит улучшить удобство приёма препарата Ранквилон[®], снизив общее количество принимаемых пациентом таблеток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм», исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of this article are employees of the pharmaceutical company Valenta Pharm, JSC, the research center, and the bioanalytical laboratory where this study was conducted. The article was published with the financial support of “Valenta Pharm” JSC.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Василюк Василий Богданович — д. м. н., управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
РИНЦ SPIN-код: 1459-5548

Vasiliy B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
RSCI SPIN code: 1459-5548

Синявин Серафим Александрович — научный руководитель химико-аналитической лаборатории QBioLab при ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-6510>

Serafim A. Sinyavin — Scientific Director of the QBioLab Chemical and Analytical Laboratory at Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-6510>

Глобенко Александр Александрович — Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
РИНЦ SPIN-код: 8135-0575

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>
RSCI SPIN code: 8135-0575

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель Отдела медицинской документации АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Aleksey V. Kapashin — Senior Manager of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Пасько Максим Андреевич — к. м. н., менеджер Отдела медицинской документации АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
РИНЦ SPIN-код: 9153-0244

Maksim A. Pasko — PhD, Cand. Sci. (Med.), Manager of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
RSCI SPIN code: 9153-0244

Список литературы / References

1. Wu Y, Li X, Ji X, et al. Trends in the epidemiology of anxiety disorders from 1990 to 2021: A global, regional, and national analysis with a focus on the sociodemographic index. *J Affect Disord*. 2025 Mar 15;373:166-174. doi: 10.1016/j.jad.2024.12.086.
2. Kim Y. Anxiety Disorders Rethinking and Understanding Recent Discoveries. *Springer Nature Singapore Pte Ltd*. 2020. ISBN 978-981-32-9704-3. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0
3. Ягубов М.И., Кан И.Ю., Айриянц И.Р. Клинико-диагностические особенности и терапия оргазмических дисфункций при расстройствах тревожно-депрессивного спектра. *Лечащий Врач*. 2024;7(27):54-62. [Yagubov MI, Kan IYu, Ayriyants IR. Clinical, diagnostic features and treatment of orgasmic dysfunctions in anxiety-depressive spectrum disorders. *Lechaschi Vrach*. 2024;7(27):54-62. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2024.27.7.008.
4. Егорова О.А. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. *Медицинский совет*. 2022;16(8):68-76. [Egorova OA. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):68-76. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76.
5. Федин А.И. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике. *Пульмонология*. 2022;32(2 (Прил)):35-41. [Fedin AI. Anxiety and depressive disorders in general practice. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(2 (Прил)):35-41. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41.
6. Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Кадырова Л.Р. Тревожные расстройства в обшечлинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):95-102. [Devlikamova FI, Khaibullina DH, Maksimov YuN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95-102. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-094.
7. Васенина Е.Е., Ганкина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):23-29. [Vasenina EE, Gankina OA, Levin OS. Stress, asthenia and cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5):23-29. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212205123.
8. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-136. [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):131-136. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2020120061131.
9. Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Астения. Современный концепт. *Лечащий Врач*. 2023;10(26):18-23. [Demianovskaya E. G.,

- Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Asthenia. Modern concept. *Lechaschi Vrach*. 2023;10(26):18-23. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2023.26.10.003.
10. Путилина МВ. Астенические расстройства: противоречия и парадигмы. *Медицинский совет*. 2024;18(3):89-96. [Putilina MV. Asthenic disorders: contradictions and paradigms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-122.
11. Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Адамович Е.И. Роль тревоги в психофизиологии стресса. Вестник Волгоградского государственного университета. *Естественные науки*. 2017;7(1):57-66. [Grekhov RA, Suleymanova GP, Adamovich EI. The role of anxiety in psycho-physiology of stress. *Science Journal of VolSU. Natural Sciences*. 2017;7(1):57-66. (In Russ.)]. doi: 10.15688/jvolsu11.2017.1.7.
12. Пацкань И.И. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика медико-социальной проблемы расстройств адаптации. *Университетская клиника*. 2019;3(32):87-92. [Patskan II. Modern clinical and epidemiological characteristics of the medical and social problem of adjustment disorders. *University Clinic*. 2019;3(32):87-92. (In Russ.)]. doi: 10.26435/uc.v0i3(32).356.
13. Гудашева Т. А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2015;64(9):2012-2021. [Gudasheva TA. Theoretical grounds and technologies for dipeptide drug development. *Russian Chemical Bulletin*. 2015;64(9):2012-2021. (In Russ.)].
14. de Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jun;46(6):511-7. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810060031006.
15. Eser D, Leicht G, Lutz J, et al. Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*. 2009 Feb;30(2):511-22. doi: 10.1002/hbm.20522.
16. Караваева Т.А., Крупицкий Е.М., Баринов А.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(4-2):78-99. [Karavayeva TA, Krupitsky EM, Barinov AN, et al. Efficacy and safety of Ranquilon® in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical trial. *V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY*. 2024;58(4-2):78-99. (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-2024-1047.



Сравнительный анализ органических солей магния: клинико-фармакологические аспекты

Рогозин М. А.¹, Громова О. А.^{1,2}, Калачева А. Г.¹, Торшин И. Ю.², Гришина Т. Р.¹, Богачева Т. Е.¹,
Гоголева И. В.¹, Жидоморов Н. Ю.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иваново, Российская Федерация

² ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская
Федерация

Аннотация

Дефицит магния является широко распространённой проблемой, ассоциированной с повышенным риском сердечно-сосудистых, неврологических и метаболических нарушений. Эффективность магниевой терапии в значительной степени определяется биодоступностью применяемой соли. Хорошо известно, что соли магния с органическими анионами отличаются достаточно высокой биодоступностью. Представлен детальный анализ фармакологических свойств органических солей магния: малата, fumarата, цитрата, аспарагината, глицината, треоната, пироглутамата, оротата и лактата магния. Рассмотрены структурные особенности, содержание элементного магния, метаболизм анионов и влияние анионов в соли на биодоступность и на биораспределение ионов Mg^{2+} . Обосновывается целесообразность персонализированного выбора соли магния в зависимости от клинических задач.

Ключевые слова: магний; органические соли; биодоступность; хелатные комплексы; малат; цитрат; глицинат; треонат; гипомagneмия; хемореактомика

Для цитирования:

Рогозин М. А., Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Богачева Т. Е., Гоголева И. В., Жидоморов Н. Ю. Сравнительный анализ органических солей магния: клинико-фармакологические аспекты. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):105–111. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-105-111>. EDN: FTWLPZ

Поступила: 24.10.2025. **В доработанном виде:** 24.11.2025. **Принята к печати:** 05.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Comparative analysis of organic magnesium salts: clinical and pharmacological aspects

Mikhail A. Rogozin¹, Olga A. Gromova^{1,2}, Alla G. Kalacheva¹, Ivan Yu. Torshin², Tatiana R. Grishina¹, Tatiana E. Bogacheva¹,
Irina V. Gogoleva¹, Nikolay Yu. Zhidomorov¹

¹ Ivanovo State Medical University of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

² Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS, Moscow, Russian Federation

Abstract

Magnesium deficiency is a widespread problem associated with an increased risk of cardiovascular, neurological, and metabolic disorders. The effectiveness of magnesium therapy is largely determined by the bioavailability of the salt used. It is well known that magnesium salts with organic anions are characterized by relatively high bioavailability. This paper presents a detailed analysis of the pharmacological properties of organic magnesium salts: magnesium malate, fumarate, citrate, aspartate, glycinate, threonate, pyroglutamate, orotate, and lactate. The article examines the structural features, elemental magnesium content, anion metabolism, and the effect of anions in the salt on the bioavailability and biodistribution of Mg^{2+} . The feasibility of personalized selection of magnesium salts based on clinical needs is substantiated.

Keywords: magnesium; organic salts; bioavailability; chelate complexes; malate; citrate; glycinate; threonate; hypomagnesemia; chemoreactomics

For citations:

Rogozin MA, Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Grishina TR, Bogacheva TE, Gogoleva IV, Zhidomorov NYu. Comparative analysis of organic magnesium salts: clinical and pharmacological aspects. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):105–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-105-111>. EDN: FTWLPZ

Received: 24.10.2025. **Revision received:** 24.11.2025. **Accepted:** 05.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Магний — эссенциальный (жизненно важный) химический элемент. В организме магний представлен катионом Mg^{2+} , который является одним из четырёх важнейших электролитов организма (наряду с натрием, калием и кальцием). Ион магния взаимодействует более чем с 900 белками протеома человека. Внутри клеток ион Mg^{2+} является кофактором более 600 ферментативных реакций, вовлечённых, в частности, в энергетический метаболизм (синтез АТФ), синтез нуклеиновых кислот, нейромышечную передачу сигналов, регуляцию сосудистого тонуса [1]. Недостаточное потребление магния с пищей и с водой затрагивает значительную часть популяций человека, причём наиболее часто недостаточная обеспеченность магния встречается среди женщин репродуктивного возраста и у пожилых [2]. Анализ систем промышленного производства продуктов питания указывает на системные «провалы» по ряду нутриентов (включая магний), обусловленные как аграрно-технологическими факторами, так и сменой структуры питания в целом [3].

Проблема диетарного дефицита магния усугубляется широким распространением ятрогенной (лекарственно-индуцированной) гипомagneмии. К «магний-выводящим» препаратам относят диуретики, ингибиторы протонной помпы, антибактериальные и противоопухолевые средства [4, 5]. Механизмы лекарственно-индуцированной гипомagneмии включают усиление почечной экскреции, блокаду каналов TRPM6/7 и повреждение канальцев почек [6]. При этом гипомagneмия часто остаётся недиагностируемой, поскольку концентрация ионов магния в сыворотке крови может долгое время оставаться в пределах референсных значений, в то время как его внутриклеточный пул магния уже истощён [7].

Ключевым фактором эффективности фармаконутрициальной коррекции дефицита магния является выбор соли магния. В отличие от неорганических форм (оксид, сульфат), которые часто обладают низкой биодоступностью и выраженным слабительным эффектом, органические соли характеризуются лучшей органолептикой и усвояемостью [8]. Важной причиной этого отличия органических солей является то, что анионы в составе органических солей являются зачастую естественными метаболитами организма, что облегчает их усвоение и создаёт потенциал для синергидного с магнием фармакологического действия [9]. Заметим, что современные хемореактомные подходы, сопоставляющие химические структуры с биологическими эффектами, позволяют прогнозировать свойства и потенциальные преимущества различных органических лигандов [10]. Цель настоящей работы — систематизировать современные данные о фармакохимических и клинико-фармакологических свойствах основных органических солей магния.

Методы оценки статуса магния в организме / Methods for assessing the status of magnesium in the body

Прежде чем перейти к анализу солей, необходимо рассмотреть методы диагностики дефицита магния, так как именно от их точности зависит оценка эффективности терапии [11]. Выбор метода диагностики должен быть индивидуальным и учитывать клиническую картину и принимаемые пациентом лекарственные средства.

1. Магний в сыворотке крови: наиболее распространённый, но наименее чувствительный метод. Отражает лишь около 1 % от общего содержания Mg в организме. Может быть в пределах нормы при значительном тканевом дефиците магния [7].

2. Магний в эритроцитах: считается более надёжным маркёром долговременного статуса магния, так как отражает его запасы в тканях. Однако метод имеет вариабельность и не стандартизирован повсеместно [12].

3. Суточная экскреция магния с мочой: полезный метод для оценки почечных потерь магния и диагностики гипомagneмии, часто вызванной диуретиками [6].

4. Магниева́я нагрузочная проба: «Золотой стандарт» для оценки общего статуса магния. Основан на измерении удержания парентерально введённой дозы магния в течение 24 часов. Высокоретенция (>50–60 %) указывает на дефицит. Метод трудоёмок и малоприменим в рутинной практике [13].

Сравнительная характеристика органических солей магния / Comparative characteristics of organic magnesium salts

Анализ ассортимента магниесодержащих продуктов, представленных на фармацевтическом рынке РФ в 2023–2024 гг., показал, что наиболее распространёнными органическими анионами в составе солей магния являются цитрат, лактат, пидолат и аспарагинат, глицинат, бисглицинат, L-треонат, малат. В составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) и препаратов органические соли магния могут сочетаться с пиридоксином, рибофлавином и с другими синергидными магнию микронутриентами. Несмотря на широкий ассортимент, сохраняется проблема стандартизации качества и соответствия заявленного содержания элементного магния реальному, что требует усиления контроля и проведения независимых исследований. В таблице приведена краткая характеристика наиболее используемых органических солей магния; далее приведены более развёрнутые клинико-фармакологические характеристики этих солей.

Магния цитрат (содержание элементного Mg 16,2 %). Цитрат-анион является центральным звеном цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот, рисунок). Его метаболизация стимулирует энергетический обмен в митохондриях, что указывает на возможность приме-

Сравнительная характеристика органических солей магния

Table 1

Comparative characteristics of organic magnesium salts

Соль магния	Химическая формула	Содержание Mg, %	Ключевые свойства и преимущества	Основные области применения
Цитрат	$Mg_3(C_6H_5O_7)_2$	16,2	Высокая биодоступность, участие в цикле Кребса, энергетический обмен	Астения, усталость, запоры (с осторожностью)
Малат	$Mg(C_4H_4O_5)$	15,3	Участие в цикле Кребса, энерготропное действие	Фибромиалгия, синдром хронической усталости
Фумарат	$MgC_4H_2O_4$	14,8	Антиоксидантные свойства (активация Nrf2), энергетический обмен	Состояния с окислительным стрессом
Глицинат	$Mg(H_2NCH_2COO)_2$	12–15	Высокая биодоступность, отличная переносимость, нейротропное действие	Стресс, тревога, нарушения сна, неврологический дефицит
L-Треонат	$C_8H_{14}MgO_{10}$	8,7	Повышение уровня Mg в головном мозге, когнитивные функции	Когнитивные нарушения, нейродегенеративные заболевания
Аспарагинат	$Mg(C_4H_6NO_3)_2$	7,5	Метаболическая поддержка миокарда, синергизм с калием	Кардиология, гипокалиемия
Оротат	$Mg(C_5H_3N_2O_4)_2$	6–7	Стимуляция синтеза нуклеиновых кислот, поддержка миокарда	Сердечная недостаточность, восстановление после нагрузок
Пироглутамат	$Mg(C_5H_7NO_3)_2$	8,7	Хорошая растворимость, нейромедиаторная активность лиганда	Парентеральное введение, неврологические нарушения
Лактат	$Mg(C_3H_5O_3)_2$	12,0	Хорошая усвояемость, мягкое действие	Длительная профилактика дефицита

нения цитрата магния при астенических состояниях [8]. Рандомизированное исследование показало высокую биодоступность магния из соли с цитратом по сравнению с неорганическими солями (оксид магния) [14]. В высоких дозах (более 4–5 г) цитрат магния проявляет умеренное слабительное действие, что может быть использовано в комплексной терапии запоров, но требует осторожности у пациентов с лабильной функцией ЖКТ.

Магния малат (содержание элементного Mg 15,3 %). Яблочная кислота (малат-анион) — ключевой интермедиат цикла Кребса, играющий важную роль в генерации АТФ. Соль магния и яблочной кислоты может использоваться в терапии астении, фибромиалгии и других состояний, сопровождающихся нарушениями клеточного энергообмена. Малат-анион способствует накоплению ионов Mg^{2+} в клетках мышечной ткани, улучшая её толерантность к нагрузкам. Малат магния показал достоверное уменьшение болевого синдрома у пациентов с фибромиалгией [15].

Магния фумарат (содержание элементного Mg 14,8 %). Фумаровая кислота — ещё один метаболит цикла Кребса. Помимо роли в энергетическом обмене, фумарат проявляет антиоксидантные и противовоспалительные свойства, активируя ядерный белок «фактор Nrf2», который регулирует экспрессию генов антиоксидантной защиты. Этот молекулярный меха-

низм открывает перспективы для применения фумарата магния при нейродегенеративных заболеваниях, метаболическом синдроме и сердечно-сосудистой патологии [16].

Магния глицинат (бисглицинат, содержание элементного Mg в диапазоне 12–15 %, в зависимости от гидратации). Аминокислота глицин (как, впрочем, цитрат, малат и фумарат-анионы) выполняет роль транспортного лиганда, улучшая всасывание Mg, не вызывая при этом осмотической диареи [17]. Как известно, глицин является тормозным нейромедиатором и в высоких дозах (граммы) проявляет нейропротекторные свойства [18], потенцируя положительное влияние магния на центральную нервную систему.

Магния L-треонат (содержание элементного Mg 8,7 %). Предполагается, что данная соль может способствовать таргетному накоплению магния в головном мозге. Доклинические исследования показали, что треонат-анион усиливает синаптическую пластичность, плотности синапсов в гиппокампе, улучшает когнитивные функции (обучение, память) [19]. Несмотря на низкое содержание элементного магния в данной соли, его высокая тканеспецифичная биодоступность для мозга указывает на перспективность дальнейшего изучения эффектов треоната магния при когнитивных нарушениях и нейродегенеративных заболеваниях.

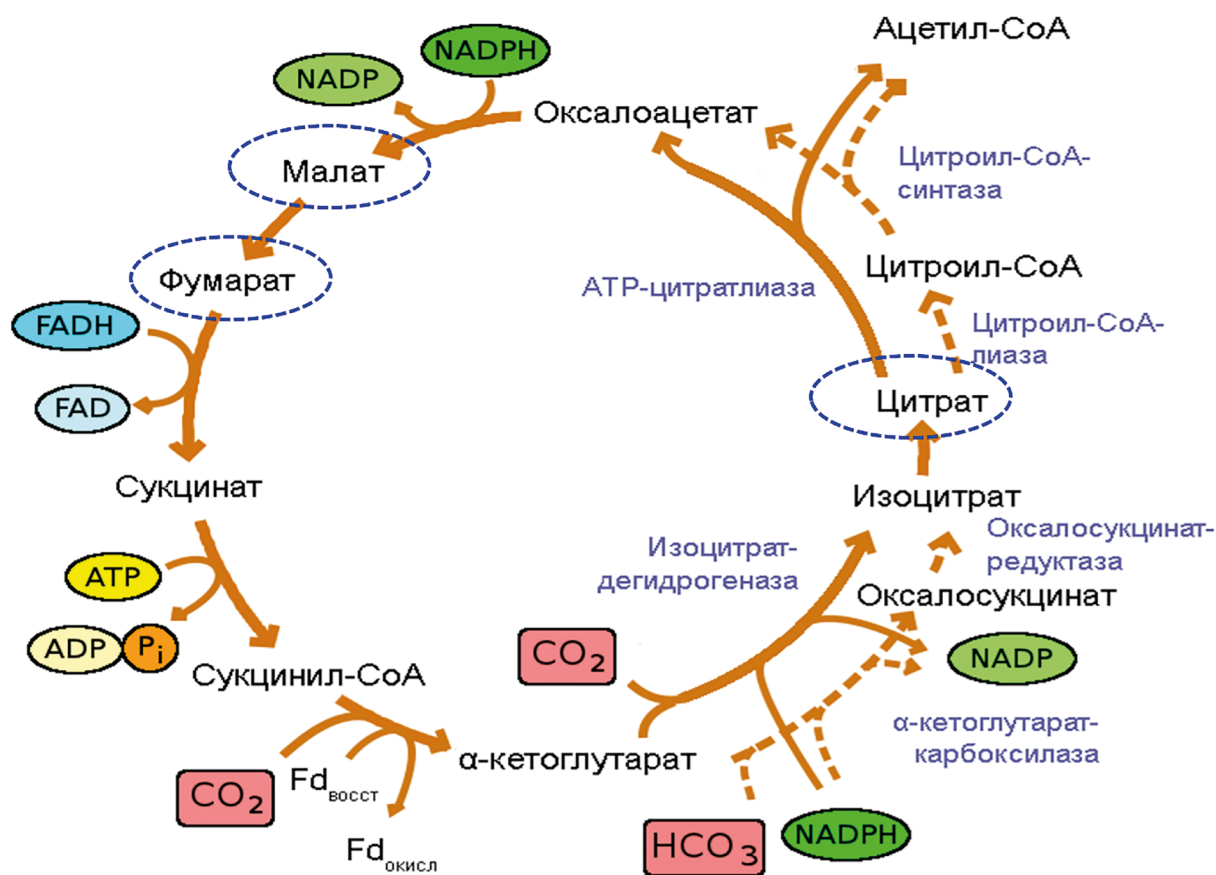


Рис. 1. Цикл Кребса и участие в нём различных анионов органических кислот

Fig. 1. The Krebs cycle and the role of various organic acid anions in it

Примечания: NADP — никотинададениндинуклеотидфосфат; NADPH — никотинададениндинуклеотидфосфат восстановленный; FAD — флавинодениндинуклеотид; FADH — флавинодениндинуклеотид восстановленный; ATP — аденозинтрифосфат; ADP — аденозиндифосфат; P_i — фосфат-анион; Fd_{восст} — ферредоксин восстановленный; Fd_{окисл} — ферредоксин окисленный; CO₂ — углекислый газ; HCO₃ — гидрокарбонат анион.

Notes: NADP — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH — reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; FAD — flavin adenine dinucleotide; FADH — reduced flavin adenine dinucleotide; ATP — adenosine triphosphate; ADP — adenosine diphosphate; P_i — phosphate anion; Fd_{восст} — reduced ferredoxin; Fd_{окисл} — oxidized ferredoxin; CO₂ — carbon dioxide; HCO₃ — bicarbonate anion.

Магния аспарагинат (содержание элементного Mg 7,5 %). Аспарагиновая кислота участвует в цикле мочевины и в обмене глутамата. Аспарагинат-анион способствует проникновению ионов K⁺ и Mg²⁺ внутрь клетки, восстанавливая трансмембранный потенциал кардиомиоцитов. Ионы калия и магния в составе аспарагината (в таких препаратах, как «Панангин», «Аспаркам») способствуют нормализации метаболизма миокарда [20]. Поэтому, аспарагинат магния широко используется в кардиологической практике для коррекции электролитных нарушений, особенно на фоне терапии диуретиками и сердечными гликозидами.

Магния оротат (содержание элементного Mg 6–7 %). Оротовая кислота является ключевым промежуточным звеном биосинтеза пиримидинов (оснований, необходимых для синтеза ДНК и РНК) и показано, что

она улучшает энергетический статус повреждённого миокарда за счёт стимуляции синтеза гликогена и АТФ. Это рассматривают как механизм кардиопротекции, повышающий устойчивость миокарда к гипоксическим условиям [21]. Оротат магния применяется в комплексной терапии сердечной недостаточности и пролапсе митрального клапана [10].

Магния пироглутамат (пидолат, содержание элементного Mg 8,7 %). Пироглутаминовая кислота является нейромедиатором и предшественником глутатиона. Хорошая растворимость пироглутамата магния обуславливает его использование *per os* (в виде растворов, сиропов и др.) для быстрой коррекции дефицита магния [22]. Пироглутамат-анион хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, и способствует быстрому восполнению внутримозговых запасов магния.

Магния лактат (содержание элементарного Mg 12,0 %). Лактат-анион — продукт анаэробного гликолиза. Соль хорошо усваивается, обладает мягким действием и реже вызывает диспепсию, что делает её подходящей для длительной терапии [23]. Лактат магния часто используется в составе комбинированных препаратов и БАД, предназначенных для курсового приёма с целью повышения обеспеченности организма магнием.

Принципы комбинированной терапии: синергизм магния и пиридоксина / Principles of Combined Therapy: Synergism of Magnesium and Pyridoxine

Одним из ключевых направлений повышения эффективности магниевой терапии при различных коморбидных патологиях является комбинированный приём органических солей магния с витамином B₆ (пиридоксин). Синергизм Mg²⁺ и B₆ имеет глубокое биохимическое обоснование. Пиридоксальфосфат (коферментная форма витамина B₆) является кофактором для множества ферментов, участвующих в обмене нейромедиаторов (серотонина, дофамина, ГАМК), синтезе гема и в переработке гомоцистеина [24].

Показано, что пиридоксин увеличивает внутриклеточное накопление магния, выступая в роли хелатирующего агента, облегчающего транспорт Mg²⁺ через клеточные мембраны. Кроме того, пиридоксин потенцирует нейротропные эффекты магния, совместно модулируя синтез и взаимодействие с рецепторами различных нейромедиаторов. Построение протеомных карт Mg/B₆-зависимых белков человека позволяет визуализировать масштаб этого синергизма и выделить нейрофункциональные подсети, что открывает путь к созданию обоснованных композиций [25].

Заключение / Conclusion

Органические соли магния представляют собой гетерогенную группу соединений с достаточно

специфическими фармакологическими профилями. В соответствии с патогенетическими особенностями пациента осуществляется выбор оптимальной для данного пациента органической соли магния или композиции солей. Общие рекомендации по выбору той или иной органической соли магния могут быть сформулированы следующим образом:

- быстрая, эффективная коррекция дефицита магния: цитрат, малат, пироглутамат;
- неустойчивый стул, необходимость длительного приёма: глицинат, лактат;
- для снижения стресса/депрессивных состояний: глицинат, L-треонат, цитрат, лактат, в комбинации с пиридоксином;
- поддержание сердечной мышцы, лечение пролапса митрального клапана, аритмий: аспарагинат, оротат, лактат, малат;
- при состояниях, ассоциированных с окислительным стрессом: фумарат, цитрат, малат.

Современные исследования, включая хемореактомный анализ действующих начал лекарств, позволяют прогнозировать фармакологические свойства органических солей магния, выявлять ятрогенные риски развития гипомагниемии и также приоритизировать классы препаратов, наиболее негативно влияющих на обмен магния в организме.

Планируются дальнейшие исследования, направленные на хемореактомное моделирование эффектов солей магния *in silico* и на сравнительные исследования солей магния *in vivo* на моделях диетарного дефицита магния у животных.

Планируемый комплекс исследований позволит объективно ранжировать эффективность, механизмы тканеспецифического действия и спектр применения органических солей магния, включая разработку новых патентоспособных композиций органических солей магния с таргетными клинико-фармакологическими свойствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest, which must be reported in connection with the publication of this article.

Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Рогозин Михаил Александрович — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: tik92@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>

Громова Ольга Алексеевна — д. м. н., профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация; в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Калачева Алла Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Торшин Иван Юрьевич — к. ф-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

РИНЦ SPIN-код: 1375-1114

Гришина Татьяна Романовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>

РИНЦ SPIN-код: 1241-0701

Богачева Татьяна Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

РИНЦ SPIN-код: 8970-6270

Mikhail A. Rogozin — Postgraduate student of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: tik92@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>

Olga A. Gromova — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation; Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

RSCI SPIN code: 6317-9833

Alla G. Kalacheva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Ivanovo SMU, Ivanovo, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Ivan Yu. Torshin — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemistry), Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

RSCI SPIN code: 1375-1114

Tatiana R. Grishina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of pharmacology, Ivanovo SMU, Ivanovo, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>

RSCI SPIN code: 1241-0701

Tatiana E. Bogacheva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Ivanovo SMU, Ivanovo, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

RSCI SPIN code: 8970-6270

Гоголева Ирина Викторовна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>

Irina V. Gogoleva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Ivanovo SMU, Ivanovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>

Жидоморов Николай Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5125-0419>

Nikolay Yu. Zhidomorov — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Ivanovo SMU, Ivanovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5125-0419>

Список литературы / References

- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015 Jan;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
- Passarelli S, Free CM, Shepon A, et al. Global estimation of dietary micronutrient inadequacies: a modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2024 Oct;12(10):e1590-e1599. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00276-6.
- Wang X, Dou Z, Feng S, et al. Global food nutrients analysis reveals alarming gaps and daunting challenges. *Nat Food.* 2023 Nov;4(11):1007-1017. doi: 10.1038/s43016-023-00851-5.
- Shikh EV, Makhova AA, Chemeris AV, Tormyshov IA. [Patrogenic deficits of micronutrients]. *Vopr Pitan.* 2021;90(4):53-63. Russian. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия.* 2017;11(1):135-143. [Gromova OA, Torshin IYu, Moiseev VS, Sorokina MA. On the pharmacological interactions of antibiotics with magnesium and on the magnesium deficiency arising as a result of antibiotic treatment. *Therapy.* 2017;11(1):135-143. (In Russ.)].
- Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin Sci (Lond).* 2012 Jul;123(1):1-14. doi: 10.1042/CS20120045.
- Adomako EA, Yu ASL. Magnesium Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024 Jun;83(6):803-815. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.10.017.
- Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res.* 2001 Dec;14(4):257-62.
- Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, et al. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res.* 2019 Jan;187(1):128-136. doi: 10.1007/s12011-018-1351-9.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 800 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Magnesium and "Civilization Diseases". Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4527-3.
- Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients.* 2018 Sep 1;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
- Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res.* 2011 Dec;24(4):163-80. doi: 10.1684/mrh.2011.0292.
- Gullestad L, Nes M, Ronneberg R, et al. Magnesium status in healthy free-living elderly Norwegians. *J Am Coll Nutr.* 1994 Feb;13(1):45-50. doi: 10.1080/07315724.1994.10718370.
- Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res.* 2003 Sep;16(3):183-91.
- Abraham GE, Flechas JD. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *Journal of Nutritional Medicine.* 1992;3(1):49-59. doi: 10.3109/13590849208997961
- Kornberg MD, Bhargava P, Kim PM, et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science.* 2018 Apr 27;360(6387):449-453. doi: 10.1126/science.aan4665.
- Schuette SA, Lashner BA, Janghorbani M. Bioavailability of magnesium diglycinate vs magnesium oxide in patients with ileal resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994 Sep-Oct;18(5):430-5. doi: 10.1177/0148607194018005430.
- Kawai N, Sakai N, Okuro M, et al. The sleep-promoting and hypothermic effects of glycine are mediated by NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus. *Neuropsychopharmacology.* 2015 May;40(6):1405-16. doi: 10.1038/npp.2014.326.
- Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron.* 2010 Jan 28;65(2):165-77. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.026.
- Dyckner T, Wester PO. The relation between extra- and intracellular electrolytes in patients with hypokalemia and/or diuretic treatment. *Acta Med Scand.* 1978;204(4):269-82. doi: 10.1111/j.0954-6820.1978.tb08438.x.
- Classen HG. Magnesium orotate—experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med.* 2004;42(3):491-501. PMID: 16366126.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., и др. Молекулярные механизмы действия пидолата магния и его нейротропные эффекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(12):96-103. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. Molecular mechanisms of pidolate magnesium action and its neurotropic affects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(12):96-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201611612196-103.
- Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr.* 1990 Feb;9(1):48-55. doi: 10.1080/07315724.1990.10720349.
- Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B₆ and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells.* 2018 Jul 22;7(7):84. doi: 10.3390/cells7070084.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Тапильская НИ. Протеомный анализ магний-зависимых белков в системе «мать – плод – ребенок». *Медицинский Совет.* 2017;(1):66-76. [Gromova OA, Torshin IY, Tapilskaya NI. Proteomic analysis of magnesium-dependent proteins and children's health. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(1):66-76. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-66-76.



Влияние лигандов Sigma1R на судороги, вызванные блокадой ортостерического участка и хлорного канала ГАМК_A-рецептора

Шангин С. В.¹, Вахитова Ю. В.², Воронин М. В.³, Середенин С. Б.³

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Ранее была показана роль шаперона Sigma1R в модуляции эффектов аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов, однако его влияние на процессы, связанные с ортостерическим сайтом связывания ГАМК и ионным каналом рецептора, остаётся малоизученным. При этом вопрос о вовлечённости Sigma1R в противосудорожный механизм действия агониста Sigma1R фабототизола в условиях ингибирования ортостерического сайта связывания ГАМК или ионного канала рецептора остаётся открытым, несмотря на установленную Sigma1R-зависимость его эффекта в модели судорог, вызванных пентилентетразолом.

Цель работы. Оценить влияние лигандов Sigma1R PRE-084, BD-1047 и фабототизола на пороги судорожных реакций в модели экспериментальных судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пикротоксина и бикикуллина.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах мышей ICR. Судороги индуцировали внутривенной инфузией бикикуллина или пикротоксина. Фабототизол (20 мг/кг), PRE-084 (10 и 20 мг/кг) и BD-1047 (10 и 20 мг/кг) вводили внутрибрюшинно за 90 минут до конвульсанта. Регистрировали пороговые дозы для возникновения клонических подергиваний, генерализованных клонических и тонических судорог.

Результаты. Установлено противосудорожное действие фабототизола в дозе 20 мг/кг, которое ослаблялось антагонистом Sigma1R шаперона BD-1047. Для селективного агониста Sigma1R шаперона PRE-084, также как и для антагониста BD-1047, собственных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. В результате проведённого исследования установлено, что противосудорожное действие фабототизола на моделях бикикуллин- и пикротоксин-индуцированных судорог опосредовано активацией Sigma1R. Отличие фармакологического действия фабототизола от эффектов классического агониста PRE-084 указывает на возможность существования дополнительных, пока не изученных механизмов взаимодействия Sigma1R с ГАМК_A-рецептором, что открывает новые направления для дальнейших исследований.

Ключевые слова: ГАМК_A-рецепторы; фабототизол; бикикуллин; пикротоксин; судороги; шаперон Sigma1R; BD 1047; PRE-084

Для цитирования:

Шангин С. В., Вахитова Ю. В., Воронин М. В., Середенин С. Б. Влияние лигандов Sigma1R на судороги, вызванные блокадой ортостерического участка и хлорного канала ГАМК_A-рецептора. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):112–117. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-112-117>. EDN: WSRFNX
Поступила: 20.11.2025. В доработанном виде: 21.12.2025. Принята к печати: 28.12.2025. Опубликовано: 30.12.2025.

Influence of Sigma1R ligands on seizures induced by blockade of the orthosteric site and chloride channel of the GABA_A receptor

Stanislav V. Shangin¹, Yulya V. Vakhitova², Mikhail V. Voronin³, Sergey B. Seredenin³

¹ Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Centre for Strategic Planning, of the Federal medical and biological agency, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The role of the Sigma1R chaperone in modulating the effects of allosteric modulators of GABA_A receptors has been previously demonstrated. However, its influence on processes associated with the orthosteric GABA-binding site and the chloride channel of the receptor remains poorly understood. Despite the established Sigma1R-dependent effect of fabomotizole in the pentylenetetrazole-induced seizure model, the involvement of Sigma1R in its anticonvulsant mechanism under conditions of orthosteric GABA-binding site or chloride channel inhibition remains unclear.

Objective. To evaluate the influence of Sigma1R ligands PRE-084, BD-1047, and fabomotizole on seizure thresholds in mouse models of seizures induced by intravenous administration of bicuculline and picrotoxin.

Materials and Methods. The study was conducted on male ICR mice. Seizures were induced by intravenous infusion of bicuculline or picrotoxin. Fabomotizole (20 mg/kg), PRE-084 (10 and 20 mg/kg), and BD-1047 (10 and 20 mg/kg) were administered intraperitoneally 90 minutes prior to the convulsant. Threshold doses for the onset of clonic jerks, generalized clonic, and tonic seizures were recorded.

Results. An anticonvulsant effect of fabomotizole at a dose of 20 mg/kg was demonstrated, which was attenuated by the Sigma1R chaperone antagonist BD-1047. No intrinsic effects were observed for either the selective Sigma1R agonist PRE-084 or the antagonist BD-1047.

Conclusion. The present study demonstrated that the anticonvulsant action of fabomotizole in bicuculline- and picrotoxin-induced seizure models is mediated by Sigma1R activation. The difference between the pharmacological action of fabomotizole and that of the classical agonist PRE-084 suggests the existence of additional, as yet unstudied, mechanisms of Sigma1R interaction with the GABA_A receptor, which opens new avenues for further research.

Keywords: GABA_A receptors; fabomotizole; bicuculline; picrotoxin; seizures; Sigma1R chaperone; BD-1047; PRE-084

For citations:

Shangin SV, Vakhitova YuV, Voronin MV, Seredenin SB. Influence of Sigma1R ligands on seizures induced by blockade of the orthosteric site and chloride channel of the GABA_A receptor. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):112–117. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-112-117>. EDN: WSRFNX

Received: 20.11.2025. **Revision received:** 21.12.2025. **Accepted:** 28.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

В предыдущих работах показано, что стандартные антагонисты Sigma1R подавляли, а агонисты усиливали противосудорожные эффекты положительного аллостерического модулятора (ПАМ) ГАМК_A-рецептора диазепама [1, 2]. Небензодиазепиновый анксиолитик фабомотизол, агонист Sigma1R шаперона (Sigma1R) [3] также усиливал влияние ПАМ [1]. А блокада Sigma1R антагонистом BD-1047 препятствовала проявлению его анксиолитических свойств [3]. На модели судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пентилентетразола (PTZ), показано, что фабомотизол обладает противосудорожным действием, зависимым от взаимодействия с Sigma1R [4].

Агонист Sigma1R PRE-084 повышал эффекты ПАМ ГАМК_A-рецептора, бензодиазепинов и барбитуратов, а антагонист BD-1047 их ослаблял [1]. Таким образом, было доказано, что аллостерическая модуляция ГАМК трансмиссии зависит от активности Sigma1R.

Исследования, посвящённые анализу взаимоотношений Sigma1R с ортостерическим участком ГАМК_A-рецептора, непосредственно связывающим ГАМК, выполненные на нокаутных по шаперону животных, выявили снижение порога судорожных эффектов бикукуллина [5]. Сходные результаты получены при использовании антагониста Sigma1R [6]. Как известно, бикукуллин является конкурентным антагонистом ГАМК_A-рецепторов. Связываясь с ортостерическим участком в области контакта β/α субъединиц в экстраклеточном домене рецептора, бикукуллин препятствует взаимодействию ГАМК с сайтом связывания и снижает проводимость хлорных токов за счёт как уменьшения времени, так и частоты открытия канала [7]. Пикротоксин — неконкурентный антагонист ГАМК_A-рецепторов — блокирует ионный ток, проходящий через канал, путём взаимодействия с аминокислотными остатками субъединиц, формирующих канал. Пикротоксин, в отличие от бикукуллина, не препятствует связыванию ГАМК с ортостерическим сайтом, но стабилизирует закрытое состояние канала при активации агонистом [8].

Данная работа является продолжением исследований взаимосвязи шаперона Sigma1R и ГАМК_A-рецепторов на ортостерических участках связывания ГАМК и хлорного канала с использованием стандартных анализаторов — бикукуллина и пикротоксина.

Материалы и методы / Materials and methods

Реактивы / Reagents. При выполнении экспериментальной работы использовали следующие реактивы: BD-1047 hydrobromide (N'-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N,N,N'-trimethylethane-1,2-diamine, Tocris Bioscience, Bristol, UK); PRE-084 hydrochloride (2-(morpholin-4-yl)ethyl 1-phenylcyclohexanecarboxylate, Tocris Bioscience, Bristol, UK); Фабомотизол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид, АО «Отисифарм», Москва, Россия), бикукуллин (BIC) ((+)-Bicuculline, Sigma Aldrich, Burlington, MA, United States) пикротоксин (PIC) (picrotoxin, Sigma Aldrich, Burlington, MA, United States).

Животные / Animals. Исследования проводили на аутбредных самцах мышей ICR массой 25–30 г. (питомник филиала «Столбовая» НЦБМТ ФМБА России (Московская область)). Животных содержали в стандартных условиях вивария с доступом к корму и воде *ad libitum*. Все процедуры одобрены комиссией по биоэтике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 13 от 11.10. 2024 г.).

Дизайн эксперимента / Experiment design. Моделирование острых судорог проводили при инфузии конвульсантов в хвостовую вену мышей. Параметры, способ внутривенного введения BIC или PIC мышам (концентрация растворов, скорость введения) и критерии судорог были установлены и описаны в предварительных экспериментах [9].

При исследовании влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты антагониста ортостерического сайта связывания ГАМК (бикукуллин) и блокатора хлорного канала ГАМК_A-рецепторов (пикротоксин) были сформированы следующие экспериментальные группы (отдельно для каждого конвульсанта, $n = 8$ в каждой группе): контроль (0,9 % NaCl); введение BD-1047 в дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг; введение PRE-084 в дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг. Лиганды Sigma1R вводили за 90 минут до введения конвульсанта [1].

С целью изучения зависимости противосудорожного эффекта фабомотизола от взаимодействия с Sigma1R в моделях судорог, вызванных BIC или PIC, животные были распределены на 3 группы (отдельно для каждого конвульсанта, $n = 8$ в каждой группе) (рис. 1): контроль (0,9 % NaCl); введения фабомотизола (20 мг/кг); введения BD-1047 (20 мг/кг) и фабомотизола (20 мг/кг).

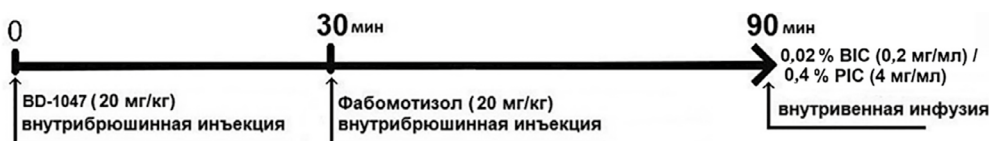


Рис. 1. Схема введения лигандов Sigma1R BD-1047 и фабототизола в модели судорог у мышей, вызванных BIC или PIC

Fig. 1. Administration schedule of Sigma1R ligands BD-1047 and fabomotizole in mouse seizure models induced by BIC or PIC

Статистическая обработка / Statistical processing.

Распределение экспериментальных данных анализировали с использованием тестов Д'Агостино–Пирсона и Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий в экспериментах определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим сравнением по Даннету или Шидаку для абсолютных значений доз. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Расчёт процентов осуществлялся от среднего значения контрольной группы для показателя каждого животного. Значения $p < 0,05$ принимали статистически значимыми. Статистический анализ и визуализацию данных проводили с использованием программного обеспечения «GraphPad Prism» v. 10.5.0 для Windows (GraphPad, США).

Результаты / Results

Как следует из данных, представленных на рис. 2, лиганды Sigma1R PRE-084 и BD-1047 в дозах 10 и 20 мг/кг не влияют на пороги судорожных реакций

при внутривенном введении пикротоксина или бикикуллина, что указывает на отсутствие в использованном диапазоне доз собственной про- или противосудорожной активности. Аналогичные результаты получены при в/в введении PTZ [1]. В литературе имеются сведения о влиянии BD-1047 в дозах 1–5 мг/кг на противосудорожные эффекты Sigma1R-зависимых препаратов, тогда как собственный эффект на моделях судорог, вызванных PTZ [10] или каиновой кислотой [11] в данном диапазоне доз обнаружен не был. В работе *Vavers E, et al* при оценке свойств агониста Sigma1R PRE-084 не установлено влияния на пороги судорожных реакций в дозах 3, 10, 50 мг/кг при введении PTZ, а также отсутствие эффекта в дозе 50 мг/кг при введении BIC [2].

Следовательно, определение дозировок лигандов Sigma1R PRE-084 и BD-1047, которые не влияют на судороги, вызванные бикикуллином и пикротоксином, позволяет использовать их в качестве фармакологических анализаторов при изучении Sigma1R зависимых механизмов действия потенциальных противосудорожных агентов.

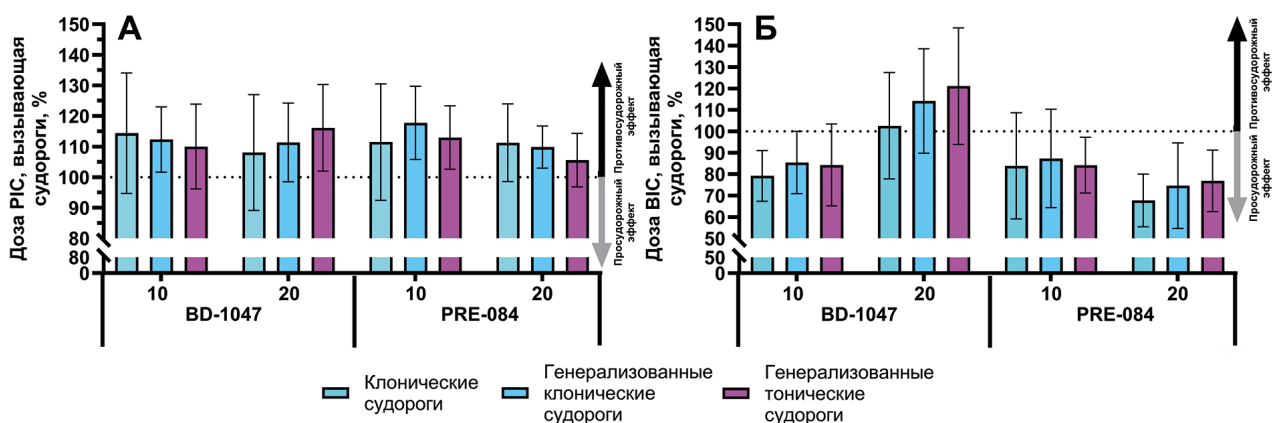


Рис. 2. Влияние лигандов Sigma1R PRE-084 и BD-1047 на пороги судорожных реакций в модели экспериментальных судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пикротоксина (А) и бикикуллина (Б)

Fig. 2. Effect of Sigma1R ligands PRE-084 and BD-1047 on seizure thresholds in experimental seizure models in mice induced by intravenous administration of picrotoxin (A) and bicuculline (B)

Примечания: пунктирная линия обозначает порог возникновения судорог, вызванных BIC и PIC, в контрольной группе (100 %). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Значимость межгрупповых различий (для абсолютных значений доз) определена согласно одностороннему ANOVA с *post-hoc* тестом Даннета.

Notes: The dashed line indicates the seizure threshold induced by BIC and PIC in the control group (100 %). Data are presented as mean \pm SEM. The significance of intergroup differences (for absolute dose values) was determined using one-way ANOVA followed by Dunnett's *post-hoc* test.

На рис. 3 показано, что на фоне внутривенной инфузии PIC или BIC предварительное введение фабомотизола экспериментальным животным вызывало противосудорожный эффект для каждого из регистрируемых параметров судорог.

Так, при введении PIC препарат увеличивал пороговые значения для клонических подергиваний на 34,16 % ($p = 0,0005$), для генерализованных клонических судорог — на 15,56 % ($p = 0,006$), для генерализованных тонических судорог — на 21,1 % ($p = 0,02$). Противосудорожное действие фабомотизола статистически значимо снижалось при предварительном введении селективного антагониста Sigma1R BD-1047: при развитии клонических подергиваний — на 28,4 % ($p = 0,0001$), генерализованных клонических судорог — на 11 % ($p = 0,027$) и генерализованных тонических судорог на 13,18 % (p — статистически незначимо) (см. рис. 3А). При введении BIC фабомотизол увеличивал пороговые значения для клонических подергиваний на 34,16 % ($p = 0,0002$), для генерализованных клонических судорог — на 58,3 % ($p = 0,0007$), для генерализованных тонических судорог — на 74,3 % ($p = 0,0002$). Противосудорожное действие фабомотизола статистически значимо ослаблялось при предварительном введении антагониста Sigma1R BD-1047: при развитии клонических подергиваний на 25,8 %

($p = 0,002$), генерализованных клонических судорог на 47,7 % ($p = 0,003$) и генерализованных тонических судорог на 53,3 % ($p = 0,002$) (рис. 3Б). Отметим, что противосудорожный эффект фабомотизола более выражен при судорогах, вызванных конкурентным антагонистом ГАМК_A-рецепторов бикикуллином по сравнению с блокатором хлорного канала пикротоксином.

Таким образом, можно сделать заключение об участии Sigma1R в опосредовании противосудорожного эффекта фабомотизола при введении бикикулина и пикротоксина. Полученные результаты согласуются с ранее выявленными на моделях судорог, вызванных PTZ [1]. Отсутствие влияния антагониста Sigma1R BD-1047 на противосудорожные эффекты фабомотизола при генерализованных тонических судорогах, вызванных PIC, может быть объяснено отсутствием значимого вклада Sigma1R в механизмы их формирования [12].

Вне зависимости от участков связывания на ГАМК_A-рецепторах, действие конвульсантов [13] приводит к ингибированию/блокаде входа ионов Cl⁻ [14]. В совокупности, вызванные деполяризацией изменения электрохимических градиентов K⁺, Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, дисфункции ионных каналов и мембранных транспортёров, избыточный выброс глутамата и других

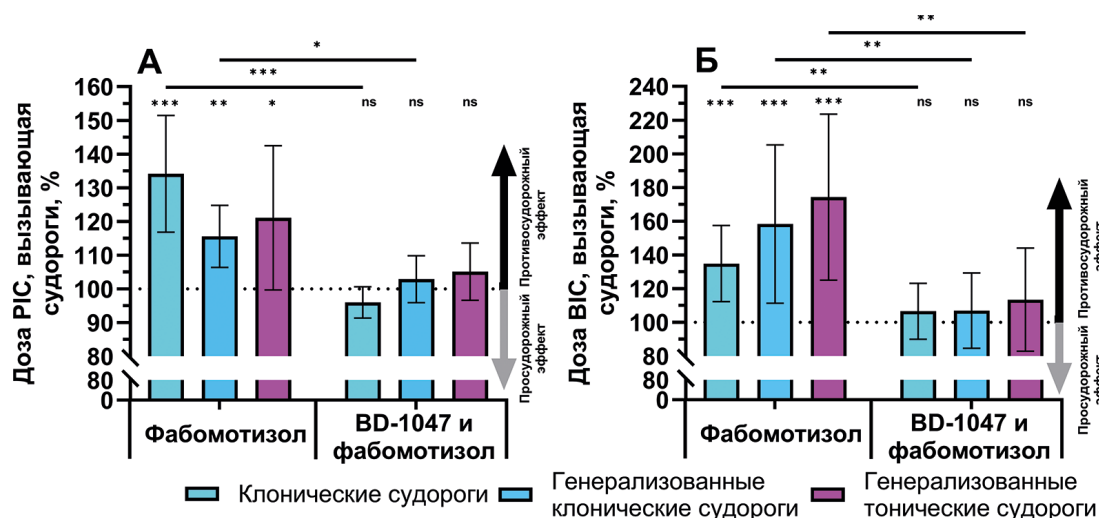


Рис. 3. Влияние антагониста Sigma1R BD 1047 на противосудорожную активность фабомотизола на модели судорог у мышей, вызванных внутривенным введением пикротоксина (А) и бикикулина (Б)

Fig. 3. Effect of the Sigma1R antagonist BD-1047 on the anticonvulsant activity of fabomotizole in mouse seizure models induced by intravenous administration of picrotoxin (A) and bicuculline (B)

Примечания: пунктирная линия обозначает порог возникновения судорог, вызванных BIC и PIC, в контрольной группе (100 %). Фабомотизол и BD-1047 вводили в дозе 20 мг/кг. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. Значимость межгрупповых различий (для абсолютных значений доз) определена согласно одностороннему ANOVA с *post-hoc* тестом Шидака: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns — not significant — статистически незначимо. *Notes:* The dashed line indicates the seizure threshold induced by BIC and PIC in the control group (100%). Fabomotizole and BD-1047 were administered at a dose of 20 mg/kg. Data are presented as mean ± SEM. The significance of intergroup differences (for absolute dose values) was determined using one-way ANOVA followed by Sidak's *post-hoc* test: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns — not significant.

возбуждающих аминокислот, приводят к дисбалансу возбуждающих и тормозных влияний и формированию и поддержанию судорожной активности [15].

В различных экспериментальных моделях показаны противосудорожные эффекты агонистов и положительных модуляторов Sigma1R [6]. Предполагается, что противосудорожный эффект таких соединений, как фенфлурамин, бларкамезин, SKF-10.047, карамифен реализуется через многоуровневые Sigma1R-зависимые механизмы, направленные на восстановление нейронального баланса и клеточного гомеостаза [12].

Заключение / Conclusion

В настоящем исследовании показано, что противосудорожная активность фабомотизола в моделях судорог, индуцированных бикукуллином и пикротоксином, реализуется через активацию рецептора Sigma1R, что подтверждается блокадой эффекта селективным антагонистом Sigma1R BD-1047. Фармакологический профиль фабомотизола, отличающийся от эффектов селективного агониста PRE-084, предполагает наличие ещё не раскрытых механизмов влияния Sigma1R на ГАМК_A-рецептор, что определяет перспективы дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Шангин С. В. — проведение экспериментов, анализ и обработка полученных результатов, написание текста; *Вахитова Ю. В., Воронин М. В., Середенин С. Б.* — анализ полученных результатов, написание текста статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № FGFG-2025-0004.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Shangin SV — conducting experiments, processing the results obtained, writing article's text; *Vakhitova YuV, Voronin MV, Seredenin SB* — analysis of the data obtained, writing article's text.

Funding

This work was conducted under the government contracts of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025-0004).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шангин Станислав Владимирович — м. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: shangin_sv@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1065-8899>

РИНЦ SPIN-код: 6105-1054

Stanislav V. Shangin — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: shangin_sv@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1065-8899>

RSCI SPIN code: 6105-1054

Вахитова Юлия Венеровна — д. б. н., член-корр. РАН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: juvv73@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7062-8261>

РИНЦ SPIN-код: 1391-4533

Yulia V. Vakhitova — PhD, Dr. Sci. (Biology), RAS corresponding member, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: juvv73@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7062-8261>

RSCI SPIN code: 1391-4533

Воронин Михаил Владимирович — д. м. н.,
ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, Москва, Россий-
ская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-0563>
РИНЦ SPIN-код: 6321-4709

Mikhail V. Voronin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Cen-
tre for Strategic Planning, of the Federal medical
and biological agency, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-0563>
RSCI SPIN code: 6321-4709

Середенин Сергей Борисович — д. м. н., про-
фессор, академик РАН, ФГБУ «ЦСП» ФМБА
России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>
РИНЦ SPIN-код: 3896-4655

Sergey B. Seredenin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Pro-
fessor, Academician of RAS, Centre for Strategic
Planning, of the Federal medical and biological
agency, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>
RSCI SPIN code: 3896-4655

Список литературы / References

- Voronin MV, Shangin SV, Litvinova SA, et al. Pharmacological Analysis of GABA_A Receptor and Sigma1R Chaperone Interaction: Research Report I-Investigation of the Anxiolytic, Anticonvulsant and Hypnotic Effects of Allosteric GABA_A Receptors' Ligands. *Int J Mol Sci.* 2023 May 31;24(11):9580. doi: 10.3390/ijms24119580.
- Vävers E, Svalbe B, Lauberte L, et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models *in vivo*. *Behav Brain Res.* 2017 Jun 15;328:13-18. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.008.
- Voronin MV, Vakhitova YV, Tsypysheva IP, et al. Involvement of Chaperone Sigma1R in the Anxiolytic Effect of Fabomotizole. *Int J Mol Sci.* 2021 May 21;22(11):5455. doi: 10.3390/ijms22115455.
- Shangin SV, Vakhitova YV, Litvinova SA, et al. Anticonvulsant Properties of Fabomotizole When Administered Separately and in Conjunction with Diazepam. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2025;59(7):711-716. doi: 10.1007/s11094-025-03445-6.
- Vävers E, Zvejniece B, Stelfa G, et al. Genetic inactivation of the sigma-1 chaperone protein results in decreased expression of the R2 subunit of the GABA-B receptor and increased susceptibility to seizures. *Neurobiol Dis.* 2021 Mar;150:105244. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105244.
- Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An Emerging Role for Sigma-1 Receptors in the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 5;22(16):8416.
- Johnston GA. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists. *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(2):328-36. doi: 10.1111/bph.12127.
- Chen L, Durkin KA, Casida JE. Structural model for gamma-aminobutyric acid receptor noncompetitive antagonist binding: widely diverse

structures fit the same site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 28;103(13):5185-90. doi: 10.1073/pnas.0600370103.

- Шангин С. В., Мариевский В. Е., Вахитова Ю. В. Оптимизация условий экспериментальных моделей, опосредованных нарушением ГАМК-ергической нейротрансдачи. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025;(4). (в печати). [Shangin SV, Marievskii VE, Vakhitova YV. The optimization of experimental models mediated by impaired gabaergic neurotransmission. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2025;(4). (in press). (In Russ.)].
- Jamali H, Heydari A. Effect of dextromethorphan/quinidine on pentylenetetrazole- induced clonic and tonic seizure thresholds in mice. *Neurosci Lett.* 2020 Jun 11;729:134988. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134988.
- Shin EJ, Nah SY, Kim WK, et al. The dextromethorphan analog dimemorfan attenuates kainate-induced seizures via sigma1 receptor activation: comparison with the effects of dextromethorphan. *Br J Pharmacol.* 2005 Apr;144(7):908-18. doi: 10.1038/sj.bjp.0705998.
- Vävers E, Zvejniece L, Dambrova M. Sigma-1 receptor and seizures. *Pharmacol Res.* 2023 May;191:106771. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106771.
- Akaike N, Hattori K, Oomura Y, Carpenter DO. Bicuculline and picrotoxin block gamma-aminobutyric acid-gated Cl⁻ conductance by different mechanisms. *Experientia.* 1985 Jan 15;41(1):70-1. doi: 10.1007/BF02005880.
- Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 3:8-12. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x.
- Raimondo JV, Burman RJ, Katz AA, Akerman CJ. Ion dynamics during seizures. *Front Cell Neurosci.* 2015 Oct 21;9:419. doi: 10.3389/fncel.2015.00419.



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru

