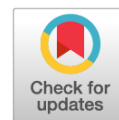


УДК 53(091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

Историческая статья



Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова)

П.Д. Шабанов

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

АННОТАЦИЯ

Василию Михайловичу Виноградову (1924–2003) и его научной школе принадлежит мировой приоритет в создании и изучении двух принципиально новых классов фармакологических препаратов, перспективных для военной медицины, медицины катастроф и экстремальных состояний, а также для гражданского здравоохранения. Речь идет о разработке антигипоксантов — средств, защищающих организм при недостатке кислорода в клетках или нарушениях его утилизации, и актопротекторов (от *lat. actus* — движение) — препаратов неистощающего типа действия, повышающих и сохраняющих физическую работоспособность организма в неблагоприятных условиях. На кафедре фармакологии Военно-медицинской академии в 1960-х гг. Ф.Ю. Рачинским были синтезированы первые высокоэффективные антигипоксанты, по структуре относящиеся к алифатическим и циклическим аминотиолам, — гутимин, амтизол, бемитил, алмид, этомерзол. Гипоксия является наиболее частым, повседневным в реаниматологической практике, но не единственным фактором, вызывающим энергетический дефицит с тяжелыми, часто драматическими последствиями для клеток, органов и организма в целом. В связи с этим, когда говорят об антигипоксантах, речь идет главным образом о препаратах, способных с помощью разных механизмов сгладить этот дефицит, защитить клетки на обратимой стадии их повреждения и активировать становление структуры и функций. Данные препараты прошли подробное фармакологическое изучение, при этом было выявлено ключевое звено в их механизме действия — нормализация энергетического обмена при недостатке кислорода в клетках или нарушениях их утилизации. Доказано, что всем алифатическим и циклическим аминотиолам (гутимину, амтизолу, бемитилу, алмиду, этомерзолу и многим их аналогам) присущи 3 основных вида активности, которые по-разному выражены у каждого из препаратов, что позволяет профилировать их применение в разных клинических ситуациях и у здоровых людей: 1) антигипоксическое действие; 2) антиоксидантный эффект; 3) способность ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков при различного рода повреждениях — гипоксических, инфекционных, токсических, стрессовых, также в процессе адаптации к осложненным условиям. Все эти направления были не только изучены в эксперименте, но и подтверждены в практике. В статье рассматриваются разные аспекты изучения антигипоксантов, синтезированных и изученных на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за последние 60 лет.

Ключевые слова: В.М. Виноградов; антигипоксанты; антиоксиданты; аминотиолы; фармакология; механизм действия.

Как цитировать

Шабанов П.Д. Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова) // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 79–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

Historical Article

Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: On the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov

Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Vasily M. Vinogradov (1924–2003) and his scientific school are famous for their creation and study of two fundamental new classes of pharmacological drugs, promising for military medicine, medicine for disasters and extreme conditions, and for civilian healthcare. This refers to the development of antihypoxants, which are drugs that protect the body when there is a lack of oxygen in the cells or disturbances in its utilization, and actoprotectors (from the Latin “actus” — movement), which are drugs of a nondepleting type of action that increase and maintain the physical performance of the body in unfavorable conditions. At the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy in the 1960^s, F.Yu. Rachinsky synthesized the first highly effective antihypoxants structurally related to aliphatic and cyclic aminothiols — gutimin, amtizole, bemetil, almid, and etomerzole. Hypoxia is the most common, everyday factor in resuscitation practice; however, it is not the only factor causing energy deficiency with severe, often dramatic consequences for cells, organs, and the body as a whole. Therefore, when we talk about antihypoxants, we are referring to drugs that can smooth out this deficiency using various mechanisms, protect cells at the reversible stage of their damage, and activate the formation of structure and functions. These drugs were subjected to a detailed pharmacological study, and a key link in their mechanism of action was identified — normalization of energy metabolism when there is a lack of oxygen in cells or disturbances in their use. All aliphatic and cyclic aminothiols (gutimin, amtizole, bemetil, almid, etomerzol, and many of their analogs) have three main types of activity, which are expressed differently in each of the drugs, which makes it possible to profile their use in different clinical situations and in healthy people. These include (1) antihypoxic effects, (2) antioxidant effects, and (3) ability to accelerate the repair and adaptive synthesis of RNA, enzymes, and functional and structural proteins under various types of damage, such as hypoxic, infectious, toxic, and stress, and in adaptation to complicated conditions. All these directions were not only evaluated experimentally but also confirmed in practice. This article examines various aspects of antihypoxic drugs synthesized and studied at the Department of Pharmacology of the S.M. Kirov Military Medical Academy for the last 60 years.

Keywords: V.M. Vinogradov; antihypoxants; antioxidants; aminothiols; pharmacology; mechanism of action.

To cite this article

Shabanov PD. Creator of the concept of antihypoxants and actoprotectors: On the occasion of the 100th anniversary of Professor V.M. Vinogradov. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):79–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625959>

Received: 14.12.2023

Accepted: 20.02.2024

Published: 14.03.2024

Основой представлений об антигипоксантах как веществах, защищающих организм от кислородного голодания, послужили концептуальные разработки заведующего кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии (1956–1959) проф. Н.В. Лазарева (1895–1972) о перспективности создания средств, влияющих на типовые патологические процессы. Второй определяющей идеей и прототипом концепции антигипоксантов можно считать теорию Н.В. Лазарева (1958) о существовании особого состояния организма, характеризующегося повышенной резистентностью к действию очень многих повреждающих агентов (состояние неспецифически повышенной сопротивляемости). Н.В. Лазарев постулировал, что этого состояния можно добиться 2 путями: постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды или 1-кратным (курсовым) введением некоторых лекарственных препаратов. Последние Н.В. Лазарев назвал адаптогенами [1, 2]. Это направление, связанное в том числе и с созданием препаратов антигипоксантной направленности, начали разрабатывать на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии в 1960-х гг. под руководством проф. В.М. Виноградова (рис. 1) [3, 4].

Крупный отечественный фармаколог профессор Василий Михайлович Виноградов возглавлял кафедру фармакологии академии с 1968 по 1987 г. Он родился в Ленинграде 28 сентября 1924 г. в семье известного физиолога труда, будущего проректора Ленинградского государственного университета профессора М.В. Виноградова. Будучи еще школьником, после начала Великой Отечественной был эвакуирован в г. Елабугу, а в 1942 г. вступил в ряды защитников Родины и прошел боевой

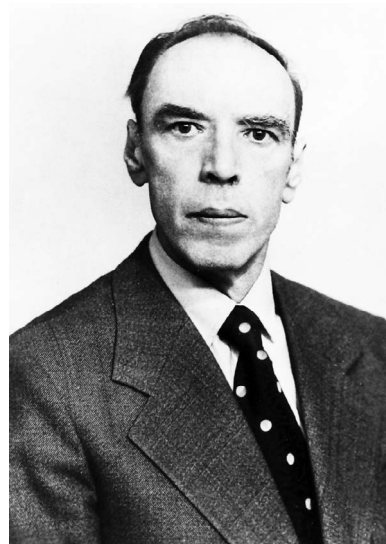


Рис. 1. В.М. Виноградов (1979)

Fig. 1. V.M. Vinogradov (1979)

путь от красноармейца и курсанта военного училища до офицера-фронтовика, командира пулеметного взвода, а затем роты. Воевал в Прибалтике, Польше, Восточной Пруссии. Участвовал в освобождении Варшавы и взятии Кенигсберга. Награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны степени и боевыми медалями. В 1946 г. поступил в Военно-медицинскую академию (рис. 2). После ее окончания в 1951 г. служил в воздушно-десантных войсках (рис. 3). С 1953 г. он вновь в академии, последовательно занимая должности адъюнкта (рис. 4) кафедры

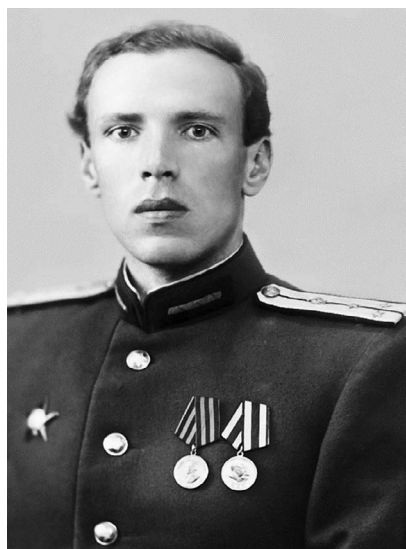


Рис. 2. Старший лейтенант В.М. Виноградов в годы обучения в Военно-медицинской академии (1947)

Fig. 2. Senior Lieutenant V.M. Vinogradov during his years of study at the Military Medical Academy (1947)



Рис. 3. В.М. Виноградов — военный врач 7-й дивизии Воздушно-десантных войск. Каунас (1952)

Fig. 3. V.M. Vinogradov is a military doctor of the 7th Airborne Division. Kaunas (1952)



Рис. 4. Адъюнкт кафедры фармакологии майор В.М. Виноградов (1954)

Fig. 4. Adjunct to the Department of Pharmacology, Major V.M. Vinogradov (1954)



Рис. 5. Доцент кафедры фармакологии В.М. Виноградов (1960)
Fig. 5. Associate Professor of the Department of Pharmacology V.M. Vinogradov (1960)

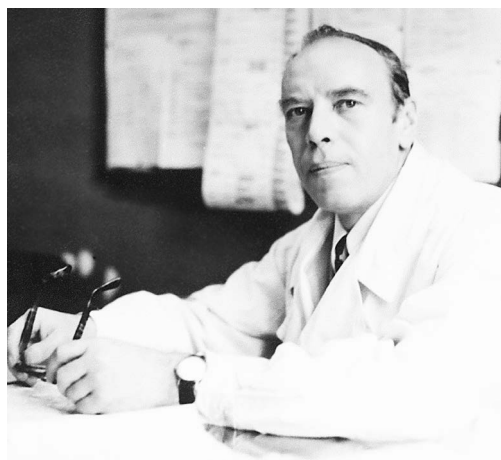


Рис. 6. Профессор В.М. Виноградов в рабочем кабинете (1972)
Fig. 6. Professor V.M. Vinogradov in his office (1972)

фармакологии, ассистента, доцента (рис. 5) и заведующего кафедрой (рис. 6). В 1968 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Новые пути профилактики и терапии травматического и кардиогенного шока». С 1968 по 1987 г. возглавлял кафедру фармакологии. Блестящий лектор и ученый, В.М. Виноградов оставил глубокий след в науке и памяти всех курсантов и слушателей, которым удалось присутствовать на его лекциях. В 1987 г. по болезни вынужден был уйти из академии, но продолжал активно трудиться дома, выпустил несколько книг по фитотерапии, участвовал в подготовке научных и учебных изданий кафедры вплоть до своей кончины в 2003 г. [5].

В.М. Виноградову и его школе принадлежит мировой приоритет в создании и изучении принципиально новых

классов фармакологических препаратов, исключительно перспективных для военной медицины, медицины катастроф и экстремальных состояний, а также для гражданского здравоохранения. Речь идет о разработке антигипоксантов — средств, защищающих организм при недостатке кислорода в клетках или нарушениях его утилизации, и актопротекторов (от *лат.* *actus* — движение) — препаратов неистощающего типа действия, повышающих и сохраняющих физическую работоспособность организма в неблагоприятных условиях [6].

На кафедре фармакологии академии еще в 1960-х гг. Ф.Ю. Рачинский синтезировал такие высокоэффективные антигипоксанты, как гутимин (производное тиомочевины) и амтизол (производное тиодиазола). Эти препараты были подробно фармакологически изучены сотрудниками



Рис. 7. Коллектив кафедры фармакологии Военно-медицинской академии (1966). В.М. Виноградов в 3-м ряду третий слева
Fig. 7. Staff of the Department of Pharmacology of the Military Medical Academy (1966). V.M. Vinogradov is in the third row, third from left

кафедры Л.В. Пастушенковым, А.В. Пастушенковым, А.Е. Александровой, И.Д. Болдиной, Т.О. Басиевой, В.Н. Белым (рис. 7). Это позволило выявить ключевое звено в их механизме действия — нормализацию энергетического обмена при недостатке кислорода в клетках или нарушениях их утилизации.

Отношение фармакологов к разработке антигипоксантов вначале было весьма осторожным, поскольку как лечебное средство при гипоксии в клинических условиях широко и с успехом использовался кислород. Однако В.М. Виноградов (рис. 8) выдвинул следующие аргументы в пользу создания антигипоксантов: 1) кислородная терапия не всегда доступна; 2) в организме кислородный каскад имеет достаточно много уязвимых мест, в которых при наличии достаточного количества кислорода во вдыхаемом воздухе в результате различных форм патологии могут нарушаться его проникновение в кровь, доставка тканям и утилизация, — в подобных случаях кислородотерапия менее надежна, а антигипоксанты, действующие на клеточном уровне, более эффективны; 3) кислород, не утилизируемый при гипоксии и особенно в постгипоксическом периоде, в процессе энергопродукции начинает повреждать структуру мембран (как сейчас ясно, из-за активации перекисного окисления липидов); 4) антигипоксанты могут использоваться в сочетании с оксигенотерапией для усиления лечебного эффекта последней [3, 4].

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

Гипоксия является наиболее частым, повседневным в реаниматологической практике, но не единственным фактором, вызывающим энергетический дефицит с тяжелыми, часто драматическими последствиями для клеток, органов и организма в целом. В связи с этим, когда говорят об антигипоксантах, речь идет главным образом о препаратах, способных с помощью разных механизмов сгладить этот дефицит, защитить клетки на обратимой стадии их повреждения и активировать становление структуры и функций [7, 8]. Поскольку гипоксия является наиболее удобной моделью для исследования подобных средств, имеющих отношение преимущественно к фактору энергетического дефицита, В.М. Виноградов стал называть такие средства (прежде всего аминотиолы) антигипоксантами, так они называются и сегодня, причем не только в России. В последующие годы антигипоксанты иной химической структуры (гипоксен, триметазидин и др.), богатые энергией соединения (креатинфосфат или неонин), и некоторые естественные переносчики электронов (цитохром С, убихинон) существенно расширили класс антигипоксантов [9–12].



Рис. 8. В.М. Виноградов выступает на заседании Ленинградского фармакологического общества, посвященного памяти П.Н. Кравкова (1974)

Fig. 8. V.M. Vinogradov speaks at the Leningrad Pharmacological Society, dedicated to the memory of P.N. Kravkov (1974)

К антигипоксантам В.М. Виноградов отнес вещества различного химического строения с общеклеточным (не медиаторным, тканеспецифичным или системным) действием, способные корригировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать таким путем устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. Первыми препаратами данной группы стали антигипоксанты аминотиолового ряда, большинство которых было синтезировано сотрудником В.М. Виноградова химиком Ф.Ю. Рачинским, в течение ряда лет возглавлявшим синтетическую лабораторию кафедры фармакологии. Начальной посылкой к синтезу большого ряда аминотиолов на основе тиомочевины был поиск возможных радиопротекторов по типу предложенного еще в 1950-е гг. бета-меркаптоэтиламина (меркамина), защищавшего до 100 % мышей при облучении их летальными дозами ионизирующей радиации. После этого открытия синтез аминотиолов широко развернулся во многих странах, но их фармакологическими свойствами (помимо радиозащитного действия) никто не занимался. Они считались неперспективными, поскольку на стандартных фармакологических тестах не проявляли активности.

На разных моделях гипоксии В.М. Виноградов и сотрудники [13, 14] изучили большой ряд алифатических аминотиолов, из которых для углубленного изучения была отобрана N-амидинотиомочевина (гутимин), в дальнейшем диаминотиодиазол (амтизол), этилтибензимидазол (бемитил), аллилтибензимидазол (алмид) и 5-этокситиобензимидазол (этомержол). Следует отметить одно важное

обстоятельство: на первых этапах экспериментального изучения внимание было сосредоточено не на антигипоксантами активности препаратов, а на их способности сохранять физическую выносливость в осложненных условиях (дефицит кислорода, высокая температура среды, интоксикации и т. п.), а также существенно ускорять восстановление дееспособности после предельных нагрузок, в стрессовых ситуациях, после отравления фосфорно-органическими соединениями и т. д. [15].

Поскольку такая способность действительно имела и была весьма сильно выражена, а лекарств с подобными свойствами в фармакологии ранее не имелось, В.М. Виноградов предложил называть эти препараты актопротекторами (защищающими дееспособность организма). Название было принято, утвердилось, и авторы препаратов, как пишет В.М. Виноградов, «попали в своего рода терминологический капкан». Дело в том, что помимо бемитила, алмида и этомерзола актопротекторными свойствами, но в меньшей мере, обладали также гутимин и его соли с субстратами цикла Кребса, а также амтизол. В противоположность этому, тиобензимидазолы сходно с гутимином и амтизолом обладали также антигипоксической активностью. Эти 2 группы аминотиолов были разделены фактически искусственно. Но исследование выявило, что у них гораздо больше общего, чем различий. В последние годы своей жизни В.М. Виноградов считал, что оба класса соединений следует объединить в один класс общим названием «антигипоксанты» [14]. Причем он отдавал себе отчет, что и это название не вполне описывает свойства подобных препаратов.

Всем алифатическим и циклическим аминотиолам: гутимину, амтизолу, бемитилу, алмиду, этомерзолу и многим их аналогам — присущи 3 основных вида активности, которые по-разному выражены у каждого из препаратов, что позволяет профилировать их применение в разных клинических ситуациях и у здоровых людей. Все эти направления были не только изучены в эксперименте, но и подтверждены в практике [16]. Это:

- антигипоксический эффект;
- антиоксидантный эффект — он выражен у всех препаратов и изначально обусловлен общими свойствами аминотиолов;

- способность ускорять репарационный и адаптивный синтез РНК, ферментов, функциональных и структурных белков при различного рода повреждениях — гипоксических, инфекционных, токсических, стрессовых, также в процессе адаптации к осложненным условиям.

Были выполнены обстоятельные исследования по изучению гутимина и амтизола, в которых отмечена их способность повышать резистентность мозга к острому кислородному голоданию, вызванному нарушением регионарного кровообращения, дыхательной недостаточностью вследствие временной остановки дыхания или разрежения атмосферы. Это послужило основанием для рекомендации препаратов к клиническим испытаниям.

Результаты подробного фармакологического изучения гутимина и амтизола позволили с разрешения Фармакологического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации провести их клинические испытания по широкому кругу показаний, поскольку гипоксия относится к самым распространенным типовым патологическим процессам, а изученные антигипоксанты проявили в эксперименте выраженный универсальный защитный эффект при большинстве видов гипоксии, так как действовали на кислородный каскад на последнем, решающем этапе — на уровне клеток. По итогам клинических испытаний гутимин и амтизол оказались эффективными средствами лечения дыхательной недостаточности различного генеза (А.Л. Костюченко), травматического и ожогового шока (Н.И. Кочетыгов, К.Я. Гуревич), инсульта (С.Ф. Барсуков), инфаркта миокарда (Ю.Ю. Семиголовский), ишемической болезни сердца, ишемических аритмий (Т.В. Виноградова), слабости родовой деятельности, внутриутробной гипоксии плода (Ю.В. Цвелев, В.В. Абрамченко), послеоперационных парезов кишечника (Н.Н. Тимофеев). Ярко выраженное защитное действие данных антигипоксантов в отношении функций и метаболизма различных органов наблюдалось при операциях на сердце (Г.А. Бояринов), почках (А.И. Куртов), трансплантации кожно-мышечных лоскутов (В.В. Кузин). Амтизол проявил несколько более высокую антигипоксическую активность и впоследствии был признан Фармакологическим комитетом Минздрава России эталонным антигипоксантом [9, 12]. За рубежом первые препараты с антигипоксическим действием — цитохром С и триметазидин — появились и стали широко применяться позднее и преимущественно при ишемической болезни сердца [16].

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

Создание нового фармакологического класса актопротекторов на кафедре фармакологии академии в конце 1960-х гг. было обусловлено тем обстоятельством, что наиболее известные к тому времени средства повышения умственной и физической работоспособности — психомоторные стимуляторы (фенамин и его аналоги) — обладали существенными недостатками: истощающим типом действия, требующим достаточно продолжительного отдыха после применения и ограничивающим частоту использования препарата; трансформацией позитивного эффекта в негативный в особо осложненных условиях (дефицит кислорода, перегревание, переутомление и др.);

опасными побочными явлениями (повышение артериального давления, стенокардия вплоть до инфаркта миокарда, обострение тревоги, психотические сдвиги); развитием наркотической зависимости. Актопротекторы были созданы в результате изыскания средств принципиально иного типа действия, повышающих работоспособность не за счет истощающей мобилизации энергетических и функциональных ресурсов организма подобно психомоторным стимуляторам, а благодаря активации восстановительных процессов в ходе деятельности и после нее (усиление восполнения веществ, источников энергии, утилизации обменных метаболитов), а также вследствие более экономного расходования соединений, продуцентов энергии, из-за повышения эффективности энергопродуцирующих систем. Такой тип действия объясняет значительно большую безопасность актопротекторов и их высокую эффективность в указанных выше осложненных условиях, в которых психомоторные стимуляторы малоэффективны или даже негативно влияют на работоспособность и состояние организма.

В соответствии с современными представлениями [15, 17, 18], для актопротекторов характерны:

- 1) способность повышать резистентность организма к острому кислородному голоданию;
- 2) снижение потребления кислорода и температуры тела;
- 3) облегчение приобретения навыков и консолидации следов памяти;
- 4) повышение резистентности организма к воздействию высоких температур и физических нагрузок;
- 5) повышение умственной работоспособности;
- 6) проявление специфического эффекта при 1-кратном введении препаратов;

7) низкая токсичность (более 1,5–2 г/кг). Видно, что большинство положений об актопротекторах прямо вытекают из основных положений концепции адаптогенов и антигипоксантов [1, 2, 9]. Как было отмечено выше, в последние годы жизни В.М. Виноградов считал, что выделение концепции актопротекторов в отдельное теоретическое представление является не совсем удачным и что оно было сформировано под влиянием стоявших в то время задач кафедры фармакологии Военно-медицинской академии по разработке средств для нужд военной медицины [14].

Из соединений, синтезированных Ф.Ю. Рачинским на кафедре фармакологии, наиболее выраженная актопротекторная активность была выявлена у ряда производных 2-тиобензимидазола, особенно у препарата, получившего название бемитил (Ю.Г. Бобков, А.В. Смирнов, С.А. Воробьев, Л.А. Безяева). После всестороннего фармакологического исследования и разрешения испытаний на людях бемитил успешно прошел эти испытания в модельных и реальных осложненных условиях (большие повторные нагрузки, гипоксия, перегревание и др.) в качестве средства повышения физической работоспособности (А.Л. Зюбан, В.П. Наталенко, Т.В. Самбукова, В.Ф. Катков,

Е.Б. Шустов, И.С. Морозов, А.С. Лосев, Ю.Н. Королев и др.). Затем он был разрешен для широкого применения, внедрен в промышленное производство и принят на снабжение военно-медицинской службы. Бемитил использовали военнослужащие в Афганистане и Чечне, ликвидаторы последствий Чернобыльской катастрофы и землетрясения в Армении, зимовщики в Антарктиде и т. п. Бемитил и другие актопротекторы, созданные на кафедре, не имеют близких аналогов, в том числе за рубежом [18, 19].

В отличие от психомоторных стимуляторов с их «допинговым» истощающим действием, актопротекторы могут широко применяться для восстановления работоспособности у больных с самой различной патологией в случаях развития у них астенического синдрома (слабости, утомляемости, снижения работоспособности). Это было показано при неврозах, особенно неврастении (Г.Г. Незнамов, Т.В. Серебрякова), радиационных поражениях (А.М. Никифоров), лекарственных интоксикациях (Л.С. Шпиленя) и других заболеваниях и патологических состояниях. Благодаря восстановительно-экономизирующему типу действия бемитил могут практически без каких-либо ограничений использовать здоровые люди в повседневной жизни при развитии утомления или перед большими нагрузками, а также как метеoadаптоген, способствующий более быстрой адаптации к изменению метеорологических факторов среды [20–24].

Итоги исследований, посвященных актопротекторам, были обобщены В.М. Виноградовым и его учениками в монографии «Фармакологическая коррекция утомления» (1984) [15]. Результатом ее выхода в свет стало распространение актопротекторной концепции и принятие широким кругом специалистов.

Следует отметить, что за многие годы испытаний и реального практического применения антигипоксантов и актопротекторов, созданных на кафедре, серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Изредка развивались легкие аллергические реакции на бемитил, не требовавшие лечения, а также в отдельных случаях было описано раздражающее действие амтизола при быстром внутривенном введении.

Помимо разработки основных научных направлений, связанных с созданием антигипоксантов и актопротекторов, на кафедре под руководством В.М. Виноградова велось изыскание стресс-протективных средств нового типа. Актуальность проблемы была обусловлена тем, что наиболее известные и широко используемые препараты для профилактики и купирования стресса — бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, феназепам и их аналоги) — вызывают побочные эффекты (замедление скорости реакций на раздражители, ухудшение оперативной памяти, сонливость, расслабление мышц), приводящие к снижению работоспособности при умственной, психомоторной операторской и физической деятельности. Ученики В.М. Виноградова (В.Ф. Катков, Е.Б. Каткова) выявили и изучили стресс-протективные свойства основного



Рис. 9. В.М. Виноградов читает лекцию курсантам Военно-медицинской академии, 1981

Fig. 9. V.M. Vinogradov gives a lecture to cadets of the Military Medical Academy, 1981

представителя фармакологического класса ноотропов пирацетам (ноотропила) и новых соединений с ноотропной активностью, синтезированных на кафедре, в частности препарата алмид. Было установлено, что эти средства при стрессе несколько уступают бензодиазепиновым транквилизаторам по защитному действию на висцеральные системы, однако в отличие от этого класса транквилизаторов оказывают выраженное положительное влияние на обучаемость, воспроизведение навыков, физическую работоспособность. Ноотропные свойства алмида и ряда новых соединений были подробно изучены на различных моделях, в том числе на очень важной модели черепно-мозговой травмы (А.Т. Гречко, И.В. Зарубина). Данные, полученные в эксперименте с алмидом и аналогами, в значительной степени совпали с результатами исследований сотрудников лаборатории психофармакологии НИИ

фармакологии им. В.В. Закусова РАМН (Москва), которые сопоставляли эффекты производных тиобензимидазола и оксипиридина, в частности мексидола [25].

Результаты, полученные на животных, подтвердились при изучении стресс-протективного действия пирацетам и алмида на здоровых добровольцах, а у пациентов с черепно-мозговой травмой был показан четкий лечебный эффект алмида, включающий ноотропную активность (ускорение нормализации высших психических функций).

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

В.М. Виноградов завоевал большую популярность как блестящий лектор (рис. 9), всегда сообщая самые новые сведения из области лекарственной терапии, умеющий захватить внимание аудитории при изложении самого сложного материала (рис. 10). Учебник фармакологии, подготовленный В.М. Виноградовым и его соавторами, получил среди курсантов и слушателей академии, студентов вузов и специалистов-медиков различного профиля широкое признание и выдержал несколько изданий (рис. 11).

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

В.М. Виноградов ушел из жизни 17 декабря 2003 г., немногим не дожив до своего 80-летнего юбилея. Несмотря на тяжелую многолетнюю болезнь, фактически приковавшую его к дому, до последнего дня В.М. Виноградов работал (рис. 12), был полон творческих планов, перерабатывал свой ставший классическим «Учебник фармакологии». Похоронили В.М. Виноградова тихо и скромно на Северном кладбище Санкт-Петербурга. Многочисленные ученики,



Рис. 10. В.М. Виноградов проводит учебно-методическое заседание кафедры (1983)

Fig. 10. V.M. Vinogradov conducted an educational and methodological meeting of the department (1983)



Рис. 11. В.М. Виноградов (сидит в центре) среди сотрудников кафедры фармакологии (1985)

Fig. 11. V.M. Vinogradov (sitting in the center) among the employees of the Department of Pharmacology (1985)

друзья и соратники пришли проводить В.М. Виноградова в последний путь, сохраняя в своих сердцах память о дорогом друге, наставнике и учителе.

Научное направление, инициированное В.М. Виноградовым, продолжили активно развивать сотрудники кафедры в 2000-е гг. [26, 27]. Тема антигипоксантов и актопротекторов неоднократно становилась предметом обсуждений на научных заседаниях Санкт-Петербургского фармакологического общества (рис. 13), в 2016 г. состоялось первое, а в 2019 г. второе Всероссийское рабочее совещание «Гипоксия и антигипоксанты», посвященное памяти В.М. Виноградова (рис. 14).

В завершение следует подчеркнуть, что концепция антигипоксантов и актопротекторов сыграла свою важную роль в формировании мировоззрения фармакологов на типовые патологические процессы с 1960-х гг. Хотя в настоящее время эта группа веществ не находит широкого

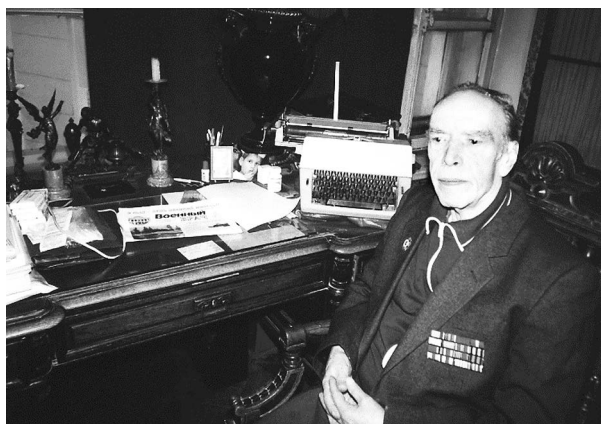


Рис. 12. За рабочим столом в квартире на ул. Миллионной (бывшая ул. Халтурина) (2000)

Fig. 12. At a desk in his apartment on the Millionnaya street (previously Khalturina street) (2000)



Рис. 13. На заседании Общества фармакологов Санкт-Петербурга, посвященного 80-летию В.М. Виноградова (кафедра фармакологии Военно-медицинской академии, сентябрь 2004 г.). Первый ряд слева направо за столом: Н.А. Лосев, Ю.Д. Игнатов; второй ряд: Ш.К. Мещеров, И.В. Окуневич, Л.К. Хныченко, С.В. Оковитый, Г.И. Дьячук, Н.С. Сапронов

Fig. 13. At a meeting of the Society of Pharmacologists of St. Petersburg dedicated to the 80th anniversary of V.M. Vinogradov (Department of Pharmacology of the Military Medical Academy, September 2004). First row from left to right at the table: N.A. Losev and Yu.D. Ignatov; second row: Sh. K. Meshcherov, I.V. Okunevich, L.K. Khnychenko, S.V. Okovity, G.I. Dyachuk, and N.S. Saprnov



Рис. 14. Информационное объявление о первом рабочем совещании «Гипоксия и антигипоксанты», посвященном памяти В.М. Виноградова (2016)

Fig. 14. Information announcement about the first workshop “Hypoxia and antihypoxants”, dedicated to the memory of V.M. Vinogradov (2016)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брехман И.И. Элеутерококк. Ленинград: Наука, 1968. 168 с.
2. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Вып. 1–4 / под ред. А.В. Смирнова. Санкт-Петербург: ВМедА, 1994. 326 с.
3. Виноградов В.М., Акимов Г.А., Александрова А.Е., и др. Влияние антигипоксических средств на течение ближайшего восстановительного периода после острой гипоксии мозга. В кн.: Восстановительный период после оживления. Москва: Медгиз, 1970. С. 86–99.
4. Шабанов П.Д. Основоположник концепции антигипоксантов (памяти профессора Василия Михайловича Виноградова) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2004. № 1. С. 115–119.
5. Шабанов П.Д. В.М. Виноградов — основоположник концепции антигипоксантов. В кн.: Профессор Василий Михайлович Виноградов / под ред. Е.Б. Катковой, и др. Санкт-Петербург: ВМедА, 2004. С. 15–23.
6. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии: история второго столетия существования // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 113–138. EDN: GJTYPM doi: 10.17816/phbn501756
7. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.
8. Шабанов П.Д. Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии в XXI веке: новые достижения на основе исторических традиций (2000–2023) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 263–284. EDN: BEXXZK doi: 10.17816/phbn623094
9. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. 368 с.
10. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. Санкт-Петербург: ВМедА, 2003. 80 с.
11. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2006. 208 с.
12. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / под ред. А.Б. Белевитина. Санкт-Петербург: Н-Л, 2010. 916 с.
13. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. 1993. № 25. С. 5–8.
14. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 27–37.
15. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., и др. Фармакологическая коррекция утомления. Ленинград: Медицина, 1984. 208 с.
16. Зарубина И.В., Миронова О.П. Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65, № 3. С. 28–30. EDN: SVZSAR
17. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. Санкт-Петербург, Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. 528 с.
18. Оковитый С.В., Иванова О.В. Клиническая оценка применения бемитила в комплексном лечении больных хроническими гепатитами // Психофармакология и биологическая наркология. 2002. Т. 2, № 1–2. С. 242–249.

применения, у концепции антигипоксантов большое будущее, которое проявляется уже сейчас, в текущих научных исследованиях многих групп фармакологических соединений, обладающих антигипоксическими, актопротекторными, антиоксидантными, ноотропными или иными полезными адаптивными свойствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declare that he has no competing interests.

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

19. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. 176 с.
20. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Елистратов А.А. Сравнительное изучение метеoadаптогенных свойств пептидных и непептидных препаратов у добровольцев // Медицинский академический журнал. 2007. Т. 7, № 2. С. 42–48. EDN: AKGDR
21. Зарубина И.В., Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеoadаптогенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодого воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 1. С. 1459–1463. EDN: HZUPKR
22. Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Изучение метеoadаптогенных свойств пептидных препаратов у здоровых добровольцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70, № 6. С. 41–47. EDN: TNKFCZ

REFERENCES

1. Brekhman II. *Eleutherococcus*. Leningrad: Nauka Publ.; 1968. 168 p. (In Russ.)
2. Smirnov AV, editor. *Antihypoxants and actoprotectors: results and prospects. Vol. 1–4*. Saint Petersburg: VMedA; 1994. 326 p. (In Russ.)
3. Vinogradov VM, Akimov GA, Aleksandrova AE, et al. Effect of antihypoxic agents on the course of the immediate recovery period after acute cerebral hypoxia. In: *Recovery period after revitalization*. Moscow: Medgiz Publ.; 1970. P. 86–99. (In Russ.)
4. Shabanov PD. Founder of the concept of antihypoxants (in memory of Prof. Vasily Mikhailovich Vinogradov). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2004;(1):115–119. (In Russ.)
5. Shabanov PD. V.M. Vinogradov — founder of the concept of antihypoxants. In: Katkova EB, et al editors. *Prof. Vasily Mikhailovich Vinogradov*. Saint Petersburg: VMedA; 2004. P. 15–23. (In Russ.)
6. Shabanov PD. Department of pharmacology of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: history of the second century of existence (1899–2000). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(2):113–138. (In Russ.) EDN: GJTYPM doi: 10.17816/phbn501756
7. Ignatov YuD, Saponov NS, Shabanov PD, editors. *Pharmacology in Saint Petersburg (historical sketches)*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2007. 416 p. (In Russ.)
8. Shabanov PD. Department of pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: New achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):263–284. (In Russ.) EDN: BEXXZK. doi: 10.17816/phbn623094
9. Zarubina IV, Shabanov PD. *Molecular pharmacology of antihypoxants*. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2004. 368 p. (In Russ.)
10. Shabanov PD, Zarubina IV, Pripulina LS. *Hypoxia and carnitine. Pharmacological properties of carnitine and prospects of its use in clinical practice*. Saint Petersburg: VMedA; 2003. 80 p. (In Russ.)
11. Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Shabanov PD. *Antihypoxants in brain injury*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ., 2006. 208 p. (In Russ.)
12. Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. *Metabolic correctors of hypoxia*. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2010. 916 p. (In Russ.)
13. Smirnov AV. Bemityl: mechanism of action and related effects. *Physiologically active substances*. 1993;(25):5–8. (In Russ.)
14. Vinogradov VM, Krivoruchko BI. Pharmacologic protection of the brain against hypoxia. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2001;1(1):27–37. (In Russ.)
15. Bobkov YuG, Vinogradov VM, Katkov VF, et al. *Pharmacological correction of fatigue*. Leningrad: Meditsina Publ.; 1984. 208 p. (In Russ.)
16. Zarubina IV, Mironova OP. The effect of bemithyl on the glutathione system in rat liver under acute hypoxia conditions. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(3):28–30. (In Russ.) EDN: SVZSAR
17. Vislobokov AI, Ignatov YuD, Galenko-Yaroshevskii PA, Shabanov PD. *Membrantropic action of pharmacological agents*. Saint Petersburg, Krasnodar: Prosveshchenie-Yug; 2010. 528 p. (In Russ.)
18. Okovityi SV, Ivanova OV. Clinical evaluation of the use of bemityl in the complex treatment of patients with chronic hepatitis. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2002;2(1–2):242–249. (In Russ.)
19. Novikov VE, Ponomareva NS, Shabanov PD. *Aminothiols antihypoxants in traumatic brain edema*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb Publ.; 2008. 176 p. (In Russ.)
20. Shabanov PD, Ganapolsky VP, Elistratov AA. Comparative study of meteoroadaptogenic properties of peptide and nonpeptide drugs in volunteers. *Medical Academic Journal*. 2007;7(2):42–48. (In Russ.) EDN: AKGDR
21. Zarubina IV, Ganapolsky VP, Alexandrov PV, Shabanov PD. Study of meteoroadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2007;7(1):1459–1463. (In Russ.) EDN: HZUPKR
22. Shabanov PD, Ganapolsky VP, Alexandrov PV. Meteoroadaptogenic properties of peptide drugs in healthy volunteers. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2007;70(6):41–47. (In Russ.) EDN: TNKFCZ
23. Ganapolsky VP, Shabanov PD. Meteoroadaptogenic properties of antihypoxic drugs. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(6):36–41. EDN: TNKCHX
24. Ganapolsky VP, Alexandrov PV. Peptide meteoroadaptogens for providing high physical ability in conditions of rapid changing of climate factors. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(1):1487–1488. (In Russ.) EDN: HZUPMZ
23. Ганапольский В.П., Шабанов П.Д. Метеoadаптогенные свойства антигипоксантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 72, № 6. С. 36–41. EDN: TNKCHX
24. Ганапольский В.П., Александров П.В. Пептидные метеoadаптогены в обеспечении высокой работоспособности в условиях быстрой сменяемости климатических факторов // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 1. С. 1487–1488. EDN: HZUPMZ
25. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорпсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 2–12.
26. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, № 2. С. 50–80. EDN: HVYJHL
27. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // Нейрохимия. 2023. Т. 40, № 2. С. 101–107. EDN: UCVTWX. doi: 10.31857/S1027813323020127

25. Voronina TA. Antioxidant mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2001;1(1):2–12. (In Russ.)

26. Shabanov PD. Adaptogens and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2003;2(3):50–81. (In Russ.)
EDN: HVYJHL

27. Shabanov PD. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Neurochemical Journal*. 2023;40(2):101–107. (In Russ.) EDN: UCVTWX doi: 10.31857/S1027813323020127

ОБ АВТОРЕ

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

AUTHOR INFO

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