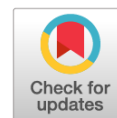


УДК 616.717

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20175-82>

Научная статья



# Оценка активности этилтиобензимидазола и фабомотизола в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга

В.В. Марышева, В.В. Михеев, П.Д. Шабанов

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

**Актуальность.** Устойчивость к гипоксии зависит от вида животного, его состояния (усталость, предварительная экспозиция, беременность у самок) и условий проведения экспериментов.

**Цель** — изучить влияние этилтиобензимидазола (Метапрот, Бемитил) и фабомотизола (Афобазол), относящихся к антигипоксантам с изотиомочевинной группировкой, на устойчивость самцов беспородных мышей к острой гипоксии с гиперкапнией в условиях изолированного функционирования одного из полушарий головного мозга.

**Материалы и методы.** Моделировали острую гипоксию с гиперкапнией «баночным методом», помещая мышей самцов в закрытый гермообъем (200 см<sup>3</sup>) до гибели животного. Предварительно у части мышей проводили временное выключение одного из полушарий головного мозга по методу Leao.

**Результаты.** Показано, что этилтиобензимидазол и фабомотизол, введенные внутривенно в эквивалентных дозах (25 и 32,8 мг/кг соответственно) за 30 мин до гипоксического эпизода, увеличивают время жизни опытных животных при отключении любого из полушарий (правого или левого) приблизительно в равной степени.

**Заключение.** Данные рассматриваются с точки зрения возможности использования обоих препаратов в профилактике и лечении ишемических инсультов.

**Ключевые слова:** антигипоксантами с изотиомочевинной группировкой; этилтиобензимидазол (Метапрот); фабомотизол (Афобазол); гипоксия с гиперкапнией; выключение полушария головного мозга; ишемический инсульт.

## Как цитировать:

Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д. Оценка активности этилтиобензимидазола и фабомотизола в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 1. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20175-82>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20175-82>  
Research Article

# Assessment of ethylthiobenzimidazole and fabomotizole activity in a model of hypercapnic hypoxia with cutting off the brain hemispheres work

Vera V. Marysheva, Vladimir V. Mikheev, Petr D. Shabanov

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

**BACKGROUND:** Resistance to hypoxia depends on the type of animal, its condition (fatigue, pre-exposure, pregnancy in females) and the conditions of the experiments.

**AIM:** study the effect of ethylthiobenzimidazole (Metaprot, Bemityl) and fabomotizole (Afobazole), which were antihypoxants with an isothiurea group, on the resistance of male outbred mice to acute hypoxia with hypercapnia under conditions of isolated functioning of one of the cerebral hemispheres.

**MATERIALS AND METHODS:** Acute hypoxia with hypercapnia was simulated by the “cupping method” by placing male mice in a closed hermetic volume (200 cm<sup>3</sup>) until the death of the animal. Previously, in some mice, one of the cerebral hemispheres was temporarily switched off according to the Leao method.

**RESULTS:** It has been shown that ethylthiobenzimidazole and fabomotizole, administered intraperitoneally in equimolar doses (25 and 32.8 mg/kg, respectively) 30 min before a hypoxic episode, increase the life time of experimental animals when either of the hemispheres (right or left) is turned off approximately equally.

**CONCLUSIONS:** Data are considered in terms of the possibility of using both drugs in the prevention and treatment of ischemic strokes.

**Keywords:** isothiurea antihypoxants; ethylthiobenzimidazole (Metaprot); fabomotizole (Afobazole); hypoxia with hypercapnia; cerebral hemisphere shutdown; ischemic stroke.

## To cite this article:

Marysheva VV, Mikheev VV, Shabanov PD. Assessment of ethylthiobenzimidazole and fabomotizole activity in a model of hypercapnic hypoxia with cutting off the brain hemispheres work. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(1):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20175-82>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Более 30 лет тому назад при клинических испытаниях антигипоксанта амтизола в остром периоде ишемического инсульта было показано, что эффективнее происходит стабилизация мозгового кровотока, наблюдается ускоренная нормализация электрической активности мозга и показателей метаболизма в крови и ликворе. Кроме того, препарат способствовал устранению афазических расстройств [16]. Амтизол (3,5-диаминотиадиазол) имеет в своей структуре изотиомочевинную группировку, которая, как мы считаем, является ответственной за его антигипоксическую активность [7]. По своим свойствам препарат был признан Фармакологическим комитетом эталонным антигипоксантом [11]. Экономическая неурядица 90-х годов прошлого века обрушила его внедрение в промышленное производство и, как следствие, в медицинскую практику. Метапроту «повезло» больше, его успели внедрить в производство, но по каким-то причинам используют не в «полную силу». Широко применяемые в настоящее время в медицинской практике антигипоксанты, производные гидроксипиридина — метилэтилпиридиол (Эмоксипин) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), менее активны и не обладают той универсальностью, которая присуща антигипоксантам с изотиомочевинной группировкой.

Настоящее исследование посвящено двум родственным препаратам — этилтиобензимидазолу (Метапрот, Бемитил) и фабомотизолу (Афобазол). Этилтиобензимидазол был разработан в Военно-медицинской академии, обладает целым комплексом полезных лекарственных свойств: ноотропной, регенеративной, антигипоксической, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью [16]. Фабомотизол в медицине позиционируется как селективный небензодиазепиновый анксиолитик, оказывающий также нейропротекторное действие: восстанавливает и защищает нервные клетки. Однако в последнее десятилетие появилось множество работ, указывающих на поливалентную активность средства [2, 4–6, 14], что является характерной чертой для антигипоксантов с изотиомочевинной группировкой.

Этилтиобензимидазол и фабомотизол — структурные аналоги по строению (см. рисунок), обладают сравнимой антигипоксической, актопротекторной активностью [8, 9]. Первый нашел применение в качестве средства метаболической защиты головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения; в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений при аортокоронарном шунтировании; для коррекции послеоперационной диффузной гипоксически-ишемической энцефалопатии; для восстановительной терапии у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы и др. [16].

В продолжение наших работ по изучению влияния гипоксии на мозг и защиты от нее [10] целью работы стало

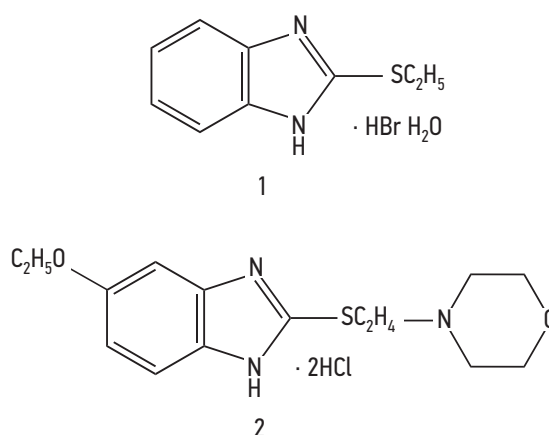
исследование, как этилтиобензимидазол и фабомотизол защищают мозг при гиперкапнической гипоксии в условиях попеременного отключения гемисфер.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 148 половозрелых самцах беспородных мышей. Гипоксию с гиперкапнией моделировали в стеклянных банках объемом 200 мл с герметичными крышками [15]. После заворачивания крышки банки переворачивали вверх дном и, чтобы избежать подсоса воздуха, опускали в кювету с водой. Регистрировали продолжительность жизни животных.

В опытах использовали следующие группы животных: интактные — 1-я группа, ложнооперированные (контрольные) — 2-я группа, мыши с выключением левого полушария — 3-я группа и с выключением правого полушария — 4-я группа; далее повторяют тот же набор с добавлением этилтиобензимидазола и фабомотизола. Препараты вводили внутривентриально в эквивалентных дозах 25 и 32,8 мг/кг соответственно за 30 мин до гипоксического эпизода. В каждой группе было от 19 до 40 мышей.

Эксперименты выполняли сериями по 16–20 особей. В каждой серии все группы животных были представлены в равной степени. Все опыты выполнены в один и тот же период времени с 13.00 до 15.00, так как имеются указания на суточные колебания устойчивости к гипоксии белых крыс и мышей [1]. Временное выключение коры одного из полушарий или обеих гемисфер достигали путем эпидуральной аппликации фильтровальной бумаги, смоченной 25 % раствором хлорида калия [3, 12]. Для этого за двое суток до эксперимента у животных под эфирным наркозом над одной или обеими гемисферами в кости черепа высверливали по одному отверстию диаметром около 1 мм. Аппликацию производили за 15 мин до тестирования. У ложнооперированных



**Рисунок.** Структурные формулы этилтиобензимидазола (1) и фабомотизола (2)

мышей, которые служили контролем, проделывали все те же подготовительные операции, но без трепанации черепа и аппликации.

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартного статпакета GraphPad PRISM.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В группе животных без препарата отключение полушарий приводит к повышению продолжительности жизни мышей. При активном левом полушарии продолжительность жизни достоверно выше, чем при активном правом. При этом необходимо отметить, что правое полушарие является доминирующим. На наш взгляд, эти данные свидетельствуют, что правое полушарие доминирующее в обеспечении исходной устойчивости к гипоксии, тогда как левая гемисфера выполняет своего рода «антигипоксическую» функцию [13]. По традиции доминирующим мы считаем то полушарие, при активном состоянии которого исследуемый показатель ближе к таковому у интактных и/или ложнопериоперированных животных. Это различие еще заметнее в группе высокоустойчивых особей. В группах плацебо, этилтиобензимидазола и фабомотизола такие достоверные различия отсутствуют. Результаты экспериментальных исследований приведены в табл. 1.

Сравнение влияния препаратов на различные экспериментальные группы животных по отношению

к результатам, полученным с группами без препарата соответственно, приведены в табл. 2.

Препараты увеличивают продолжительность жизни мышей при гиперкапнической гипоксии: этилтиобензимидазол в 1,6, фабомотизол в 1,736 раза; то есть обладают достаточно схожей антигипоксической активностью в модели гиперкапнической гипоксии. Активация правого полушария для группы фабомотизола увеличивает силу воздействия препарата на 13,4 %, для группы этилтиобензимидазола уменьшает на 9,1 %. У всех препаратов при этой операции более восприимчивыми были ВУ (высокоустойчивые) особи: этилтиобензимидазол увеличивал продолжительность жизни мышей в 1,77 раза, фабомотизол в 2 раза относительно интактных особей без препарата. Активация левого полушария уменьшает силу воздействия обоих препаратов, для этилтиобензимидазола и фабомотизола соответственно на 41,6 и 20,4 % относительно их интактной группы. В группе этилтиобензимидазола НУ (низкоустойчивые) особи жили на 31 %, а ВУ-особи на 43,3 % меньше соответствующей группы мышей без операции. В группе фабомотизола НУ-особи жили на 23 %, а ВУ на 15,3 % меньше соответствующей группы мышей без операции. У этилтиобензимидазола более восприимчивыми при данной операции были НУ-особи, а у фабомотизола — ВУ-особи.

В табл. 3 приведены данные по продолжительности жизни по группам препаратов в отношении к группам плацебо соответственно.

**Таблица 1.** Влияние односторонней корковой распространяющейся депрессии на продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии с гиперкапнией до и после применения этилтиобензимидазола и фабомотизола

Группа животных	Интактные мыши	Ложнопериоперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Без препарата, мин				
Вся выборка	18,2 ± 0,57 (n = 51)	19,6 ± 0,84 (n = 20)	<b>23,0 ± 1,05<sup>ИЛ</sup></b> (n = 22)	28,2 ± 2,49 <sup>ИКП</sup> (n = 21)
Низкоустойчивые	14,1 ± 0,31 (n = 17)	16,7 ± 0,55 <sup>И</sup> (n = 10)	19,0 ± 0,54 <sup>ИКП</sup> (n = 10)	20,8 ± 0,93 <sup>ИКП</sup> (n = 10)
Высокоустойчивые	22,8 ± 0,71 (n = 17)	22,6 ± 0,83 (n = 10)	<b>27,1 ± 1,27<sup>Л</sup></b> (n = 10)	35,7 ± 3,96 <sup>ИКП</sup> (n = 10)
Плацебо, мин				
Вся выборка	22,2 ± 0,55 (n = 55)	23,3 ± 1,47 (n = 20)	27,2 ± 1,58 <sup>И</sup> (n = 20)	25,6 ± 1,55 (n = 20)
Низкоустойчивые	17,7 ± 0,35 (n = 18)	18,1 ± 0,54 (n = 10)	21,7 ± 0,63 <sup>ИК</sup> (n = 10)	20,8 ± 0,65 <sup>ИК</sup> (n = 10)
Высокоустойчивые	26,8 ± 0,61 (n = 18)	28,5 ± 1,72 (n = 10)	32,8 ± 1,83 <sup>И</sup> (n = 10)	30,5 ± 2,10 (n = 10)
Этилтиобензимидазол, мин				
Вся выборка	29,1 ± 2,74 (n = 21)	28,7 ± 2,38 (n = 21)	34,7 ± 3,09 (n = 22)	33,4 ± 3,59 (n = 22)
Низкоустойчивые	19,5 ± 1,07 (n = 10)	19,4 ± 1,47 (n = 10)	22,2 ± 1,01 (n = 10)	22,3 ± 0,73 (n = 10)
Высокоустойчивые	39,2 ± 3,46 (n = 10)	38,1 ± 2,19 (n = 10)	48,0 ± 3,26 (n = 10)	45,9 ± 5,77 (n = 10)
Фабомотизол, мин				
Вся выборка	31,6 ± 2,36 (n = 21)	32,6 ± 2,46 (n = 21)	43,0 ± 2,82 <sup>ИК</sup> (n = 22)	43,2 ± 3,38 <sup>ИК</sup> (n = 22)
Низкоустойчивые	22,7 ± 1,10 (n = 10)	22,6 ± 0,87 (n = 10)	32,4 ± 1,74 <sup>ИК</sup> (n = 10)	28,7 ± 2,05 <sup>ИК</sup> (n = 11)
Высокоустойчивые	40,8 ± 2,58 (n = 10)	42,8 ± 2,17 (n = 10)	54,2 ± 3,37 <sup>ИК</sup> (n = 10)	58,4 ± 2,23 <sup>ИК</sup> (n = 10)

n — число животных.

Примечание. Буквами указаны достоверные различия с  $p < 0,01$  по сравнению: И — с интактными, К — контрольными мышами; П — животными с активным правым и Л — активным левым полушарием. Полу жирным шрифтом обозначено доминирующее полушарие.

**Таблица 2.** Влияние этилтиобензимидазола и фабомотизола на продолжительность жизни мышей при гипоксии с гиперкапнией в условиях изолированного функционирования одного из полушарий по отношению к соответствующей группе мышей без препарата

Группа животных	Интактные мыши	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Плацебо, %				
Вся выборка	122,0***	118,9*	118,3*	90,8
Низкоустойчивые	125,5***	108,4	114,2	100
Высокоустойчивые	117,5**	126,1*	121,0*	85,4
Этилтиобензимидазол, %				
Вся выборка	160,0***	146,4***	150,9***	118,4
Низкоустойчивые	138,3	116,2	116,8	107,2
Высокоустойчивые	171,9***	168,6***	177,1***	128,6
Фабомотизол, %				
Вся выборка	173,6***	166,3***	187,0***	153,2***
Низкоустойчивые	161,0***	135,3	170,5**	138,0
Высокоустойчивые	178,9***	189,4***	200,0***	163,6***

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .**Таблица 3.** Влияние этилтиобензимидазола и фабомотизола на продолжительность жизни мышей при гипоксии с гиперкапнией в условиях изолированного функционирования одного из полушарий по отношению к плацебо

Группа животных	Интактные мыши	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Этилтиобензимидазол, %				
Вся выборка	131,1***	123,2	127,6*	130,5
Низкоустойчивые	110,2	107,2	102,3	107,2
Высокоустойчивые	146,3***	133,7*	146,3**	150,5*
Фабомотизол, %				
Вся выборка	142,3**	139,9*	158,1***	168,8***
Низкоустойчивые	128,2**	124,9*	149,3***	138,0***
Высокоустойчивые	152,2***	150,2***	165,2***	191,5***

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

При сравнении действия групп препаратов с плацебо (табл. 3), который является контролем в наших исследованиях, выявили следующие закономерности.

Препараты увеличивают продолжительность жизни мышей при гиперкапнической гипоксии по отношению к плацебо: этилтиобензимидазол в 1,31, фабомотизол 1,42 раза.

В группе этилтиобензимидазола по всей выборке ложная операция уменьшает продолжительность жизни на 7,9 %; активация правого полушария на 3,5 %; активация левого полушария на 0,6 %. Для НУ-особей уменьшение продолжительности жизни в изучаемых группах оперированных животных по сравнению с интактными составило 3–7,9 %. Для ВУ-особей ложная операция уменьшила продолжительность жизни на 12,6 %, в то время как отключения полушарий не повлияли на этот параметр.

В группе фабомотизола по всей выборке ложная операция уменьшает продолжительность жизни на 2,4 %, активация правого полушария увеличивает

продолжительность жизни на животных на 15,8 %, активация левого полушария на 26,5 %. Для НУ-особей ложная операция уменьшает продолжительность жизни мышей на 3,3 %, активация правого полушария увеличивает на 21,1 %, активация левого полушария увеличивает на 9,8 %. Для ВУ-особей ложная операция уменьшила продолжительность жизни всего на 2 %, активация правого полушария увеличивает продолжительность жизни животных на 13 %, активация левого полушария увеличивает на 39,3 %.

В табл. 4 представлены данные, в которых мы рассматриваем как изменялась продолжительность жизни в опытных группах животных по каждому препарату по отношению к соответствующей группе неоперированных особей.

Для группы этилтиобензимидазола отсутствует эффект преколонизации, активация правого полушария увеличивает продолжительность жизни мышей на 19,2 % в большей степени за счет ВУ-особей, активация левого полушария

**Таблица 4.** Изменение продолжительности жизни мышей в различных экспериментальных группах по препаратам

Группа животных	Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Этилтиобензимидазол, %				
Вся выборка	100	98,6	119,2	114,8
Низкоустойчивые	100	99,5	113,8	114,4
Высокоустойчивые	100	97,2	122,4	117,1
Фабомотизол, %				
Вся выборка	100	103,2	136,1	136,7
Низкоустойчивые	100	99,6	142,7	126,4
Высокоустойчивые	100	104,9	132,8	143,1

увеличивает продолжительность жизни мышей на 14,8 % в примерно равной степени для НУ- и ВУ-особей.

Для группы фабомотизола наблюдаем эффект преколонизации 3,2 % за счет ВУ-особей, активация правого полушария увеличивает продолжительность жизни мышей на 36,1 % в большей степени за счет НУ-особей, активация левого полушария увеличивает продолжительность жизни мышей на 36,7 % в большей степени за счет ВУ-особей.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Этилтиобензимидазол и фабомотизол — родственные аналоги, производные бензимидазольной структуры (см. рисунок). Замещение водорода в 5-м положении у этилтиобензимидазола этоксигруппой приводит к усилению биологической активности, в частности антигипоксической и актопротекторной. Замещение этильного радикала у серы на морфолиноэтильный приводит к значительному усилению у него анксиолитических свойств. За последние годы у фабомотизола выявили кардиопротективный эффект [5] и вылечивание последствий острого инфаркта миокарда [6], нейропротективный при ишемическом инсульте [2], на ранних стадиях паркинсонизма [4], антидиабетическую активность выше Метформина при сахарном диабете 2-го типа [14]. Это неудивительно, поскольку фабомотизол является активным антигипоксантом, а это обычно соответствует поливалентной лекарственной активности.

По данным табл. 4, этилтиобензимидазол при отключении полушарий чуть лучше (на 4,4 %) работает при активном правом полушарии, ВУ-особи лучше реагируют

на препарат. Фабомотизол практически одинаково повышает продолжительность жизни животных при отключении любого полушария. Однако при активном правом полушарии лучше воздействует на НУ-особей, а при активном левом полушарии на ВУ-особей.

## ВЫВОДЫ

Выполненное исследование позволяет рекомендовать оба препарата для лечения гипоксических поражений мозга, ишемических инсультов как право-, так и левосторонних.

Рекомендуем расширить клиническое применение этилтиобензимидазола и фабомотизола при ишемических инсультах.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

**Этический комитет.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (протокол № 76 от 24.11.2014).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алликметс Л.Х., Оттер М.Я., Эзип Т.Э. Суточные и сезонные колебания резистентности интактных белых мышей и крыс в трех моделях гипоксии // Тез. докл. Всесоюзной конференции, посв. 50-летию Института физиологии им. И.С. Бериташвили. Тбилиси: Мецниереба, 1986. С. 18–19.
2. Балосанян М.Г., Канаян А.С., Топчан А.В., и др. Нейропротективная способность афобазола в защите ишемизированного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84, № 2. С. 23–27. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-23-27



3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Высшая школа, 1991. 400 с.
4. Капица И.Г., Иванова Е.А., Вальдман Е.А., и др. Активность афобазола на экспериментальных моделях болезни Паркинсона // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80, № 6. С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-3-7
5. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярчук В.Н., и др. Изучение кардиопротективных эффектов фабомотизола гидрохлорида на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 7. С. 39–44.
6. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярчук В.Н., и др. Отдаленные результаты экспериментальной терапии афобазолом у крыс, перенесших острый инфаркт миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 2. С. 140–143.
7. Марышева В.В. Разработка и изучение биологической активности новых антигипоксантов в рядах конденсированных индолов. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Санкт-Петербург, 2006. 51 с.
8. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5, № 1. С. 17–27.
9. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 1. С. 17–30. DOI: 10.7816/RCF17117-30

10. Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д. Оценка активности антигипоксантов с изотиомочевинной структурой в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 1. С. 55–63. DOI: 10.7816/RCF17117-30
11. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / под ред. Л.Д. Лукьяновой. Москва: Б.и., 1990. С. 8.
12. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 384 с.
13. Михеев В.В., Марышева В.В., Богомолов Б.Н., Жукова-Уильямс Л.В. Влияние аминотиоловых антигипоксантов на межполушарную асимметрию головного мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10, № 1. С. 51–53. DOI: 10.7816/RCF10151-53
14. Островская Р.У., Иванов С.В., Воронин М.В., и др. Изучение антидиабетической активности афобазола у крыс Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 5. С. 592–596.
15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2000. С. 153–158.
16. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология метапрота: Методические рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: ВМедА, 2010. 96 с.

## REFERENCES

1. Allikmets LKh, Otter MYa, Eepik TE. Sutochnye i sezonnye kolebaniya rezistentnosti intaktnykh belykh myshei i krys v trekh modelyakh gipoksii. Proceedings of the All-Union Conference dedicated to the 50<sup>th</sup> anniversary of the Institute of Physiology named after I.S. Beritashvili. Tbilisi: Metsniereba, 1986. P. 18–19.
2. Balosanyan MG, Kanayan AS, Topchan AV, et al. Neuroprotective activity of afobazole in ischemized brain. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(2):23–27. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-23-27
3. Buresh Ya, Bureshova O, Kh'yuston DP. Metodiki i eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 400 p.
4. Kapitsa IG, Ivanova EA, Val'dman EA, et al. Activity of afobazole in experimental models of Parkinson's disease. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(6):39–44. DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-3-7
5. Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Stolyarchuk VN, et al. Studying the cardioprotective effects of fabomotizol hydrochloride on a translation model of chronic heart failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(7):39–44.
6. Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Stolyarchuk VN, et al. Delayed results of experimental afobazole therapy in rats after acute myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(2):140–143.
7. Marysheva VV. Razrabotka i izuchenie biologicheskoi aktivnosti novykh antigipoksantov v ryadakh kondensirovannykh indolov [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2006. 51 p.
8. Marysheva VV. Antigipoksanty aminotiologovogo ryada. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;5(1):17–27.
9. Marysheva VV, Shabanov PD. Enhancement of physical endurance in animals by means of compounds with thiourea group (review of literature). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):17–30. DOI: 10.7816/RCF17117-30
10. Marysheva VV, Mikheev VV, Shabanov PD. Evaluation of the activity of antihypoxants with an isothiurea structure in a model of hypercapnic hypoxia with a shutdown of the cerebral hemispheres. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):55–63. DOI: 10.7816/RCF19155-63
11. Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagayemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv. Luk'yanova LD. ed. Moscow: B.i.; 1990. P. 8.
12. Mikheev VV, Shabanov PD. Farmakologicheskaya asimetriya mozga. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2007. 384 p.
13. Mikheev VV, Marysheva VV, Bogomolov B, Zhukova-Williams LV. Effect of aminothiols antihypoxants on interhemispheric asymmetry of the brain. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(1):51–53. DOI: 10.7816/RCF10151-53
14. Ostrovskaya RU, Ivanov SV, Voronin MV, et al. Antidiabetic activity of afobazole in Wistar rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(5):592–596.
15. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow; 2000. P. 153–158.
16. Shabanov PD. Klinicheskaya farmakologiya metaprot / Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei. Saint Petersburg: VMedA; 2010. 96 p.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Вера Васильевна Марышева**, д-р биол. наук, преподаватель кафедры фармакологии; адрес: Россия, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vvmarysheva@yandex.ru

**Владимир Владимирович Михеев**, д-р биол. наук, преподаватель кафедры фармакологии; e-mail: vvmiheev@mail.ru

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

## AUTHORS' INFO

**\*Vera V. Marysheva**, Dr. Sci. (Pharmacology), Lecturer; address: 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: vvmarysheva@yandex.ru

**Vladimir V. Mikheev**, Dr. Sci. (Pharmacology), Lecturer; e-mail: vvmiheev@mail.ru

**Petr D. Shabanov**, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head of the Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author