

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТИГИПОКСАНТА π Q1983 НА УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МЫШЕЙ

УДК 616-001.8:615.355

© Д. В. Сосин¹, А. В. Евсеев¹, В. А. Правдивцев¹, М. А. Евсеева¹,
П. Д. Шабанов²

¹ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

условный рефлекс; избегательная реакция; антигипоксанта; ЦНС; мышцы.

Резюме

В опытах на мышцах изучена динамика формирования реакции активного избегания в составе оборонительного условного рефлекса после внутрижелудочного введения нового селенсодержащего металлокомплексного антигипоксанта π Q1983 (100 мг/кг), обладающего протективными свойствами при развитии у животных острой экзогенной гипоксии. Проанализированы временные характеристики реакции активного избегания у ранее обученных мышей после применения вещества π Q1983 в той же дозе. Установлено, что вещество π Q1983 блокирует формирование условно-рефлекторной реакции. В группе обученных мышей антигипоксанта π Q1983 удлиняет латентный период активного избегания, уменьшает продолжительность времени избегания. Все выявленные эффекты, обусловленные внутрижелудочным введением антигипоксанта, были кратковременными (15–20 ч) и обратимыми. Результаты опытов были сопоставлены с эффектами антигипоксанта амтизола.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что многие антигипоксанта метаболического типа действия [3, 5, 6, 16] нередко демонстрируют побочные эффекты, выражающиеся в угнетении поведенческой активности экспериментальных животных, нарушении моторики вплоть до развития адинамии [10, 16, 18, 19]. Высказываются предположения, что при формировании у животных состояния острой гипоксии такого рода антигипоксанта, применённые в максимально эффективных дозах, способны грубо нарушать процессы взаимодействия структур мозга в ходе становления центральных операционных механизмов, обеспечивающих формат участия соматических и вегетативных эффекторов в процессе актуализации натурального поведенческого акта [7, 14].

Наши опыты на типовых моделях острой экзогенной гипоксии по изучению антигипоксических свойств металлокомплексных соединений с наличием в структуре их органических лигандов селена заставили обратить внимание на вещество π Q1983 —

гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилдиселенидо)] дицинк (II) пентадекасемигидрат [12]. Интерес к указанному веществу во многом был обусловлен его способностью проявлять защитный эффект не только после парентерального введения в организм, но также в случае внутрижелудочного введения, что, согласно литературным данным, встречается чрезвычайно редко [6, 15]. Предварительное изучение фармакологических свойств вещества π Q1983 показало, что это соединение, введённое внутрижелудочно мышам, как и многие антигипоксанта метаболического типа действия, оказывает угнетающее влияние на поведенческую активность подопытных животных.

Цель настоящей работы заключалась в проведении параметризации динамики временных характеристик реакции активного избегания животного в составе оборонительного условного рефлекса после внутрижелудочного введения вещества π Q1983 в максимально эффективной дозе (100 мг/кг) в сопоставлении с аналогичными показателями избегательной реакции животного после внутрижелудочного введения в той же дозе вещества сравнения — антигипоксанта амтизола.

МЕТОДИКА

Опыты выполнены на 66 мышцах-самцах линии CBF1 массой 20–25 г в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований. Основным методом исследования, позволяющим объективно оценить совокупную интегральную активность головного мозга, был выбран метод условных рефлексов [5, 8]. Регистрацию показателей условно-рефлекторной деятельности мышей проводили с помощью специализированного биотехнического комплекса. Источником условного сигнала служил тон звукогенератора частотой в 1000 Гц, подававшийся в течение 5 с. В качестве безусловного подкрепления использовали 3-секундное болевое раздражение кожи лапок животного переменным электрическим током частотой 50 Гц, подававшееся за 1 с до момента выключения звукогенератора. После определения болевого порога в дальнейшем использовали подкрепляющий ток, силовые характеристики которого превышали порог в 1,5 раза.

В опытах животное помещали под стеклянный колпак, установленный на платформе с электродным полом площадью 350×350 мм. Местом активного избегания действия безусловного раздражителя служил пластиковый шест высотой 270 мм, диаметром 10 мм, расположенный по центру платформы. Основание шеста совмещали с датчиком давления. Во всех опытах условный сигнал опережал болевое подкрепление на 4 с. Сочетание условного сигнала и безусловного подкрепления проводили по 20 раз с интервалами 3–5 мин ежедневно в течение 5 дней в одно и то же время суток (10.00). Наличие избегательного оборонительного условного рефлекса констатировали после возникновения устойчивой реакции в виде запрыгивания животного с платформы на шест в ходе предъявления условного сигнала.

В опытах регистрировали следующие показатели: а) латентный период условно-рефлекторной реакции активного избегания — интервал от момента подачи условного сигнала до момента срабатывания датчика давления шеста при запрыгивании на него животного; б) время активного избегания — интервал от момента фиксации животного на шесте до его спуска на платформу [1, 4].

Животных делили на 5 групп: 1 — контрольная и 4 — опытные. В 1-й (контрольной) группе мышей ($n=14$) выработку условного рефлекса проводили без применения антигипоксических средств. Во 2-й ($n=12$) и 3-й ($n=12$) опытных группах выработку условного рефлекса проводили соответственно на фоне действия вещества $\pi Q1983$ и амтизола. В этих сериях опытов вещества вводили ежедневно (5 дней) внутрижелудочно через зонд в дозе 100 мг/кг, а выработку условного рефлекса начинали спустя 60 мин после введения.

У животных 4-й ($n=14$) и 5-й ($n=14$) опытных групп предварительно в течение 5 дней осуществляли выработку условного рефлекса и его закрепление. После возникновения устойчивой реакции активного избегания на предъявление условного сигнала мышам этих групп внутрижелудочно вводили вещество $\pi Q1983$ (4-я группа) и амтизол (5-я группа) в равных дозах — 100 мг/кг. В последующем оценивали ха-

рактеристики условного рефлекса на фоне действия антигипоксикантов через 30, 60 мин и 24 ч после внутрижелудочного введения, сравнивали их с соответствующими исходными показателями условно-рефлекторной деятельности животных.

Для регистрации актограмм использовали чернильно-пишущий самописец (скорость протяжки бумаги — 2,5 мм/с).

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica for Windows 6.0. Оценку достоверности различий сравниваемых величин проводили, используя t -критерий Стьюдента [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов опытов показал, что исходные характеристики реагирования животных на условный сигнал, в целом, соответствуют данным литературы [10]. Спустя 5 дней с момента начала обучения для 1-й группы латентный период условного рефлекса в среднем составил $1,1 \pm 0,2$ с, время активного избегания — $34,9 \pm 3,1$ с (табл. 1). Такие же показатели были получены в экспериментах с мышами 4-й и 5-й опытных групп на заключительном этапе выработки у них оборонительного условного рефлекса.

Как показали опыты, внутрижелудочное введение вещества $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг существенно изменяло поведение экспериментальных животных. Уже через 10–15 мин наблюдения было отмечено снижение моторной активности мышей, ослабление реакций на внешние раздражители. Животные отказывались принимать воду и пищу.

В ходе последующего изучения влияния вещества $\pi Q1983$ на динамику выработки условного рефлекса у мышей было установлено, что через 60 мин после введения антигипоксанта животные теряли способность адекватно реагировать на внешние раздражители, что также проявлялось в снижении реактивности на действие электрического тока. Во 2-й группе животных по завершении периода времени, отведённого на обучение (5 дней) условный рефлекс не удалось выработать ни у одной особи (табл. 1).

■ Таблица 1. Результаты формирования оборонительного условного рефлекса и показатели реакции активного избегания у мышей 1-й (контроль), 2-й (вещество $\pi Q1983$) и 3-й (амтизол) групп

Группы животных	Группа 1 (контроль, $n=7$)		Группа 2 (вещество $\pi Q1983$ 100 мг/кг, внутрижелудочно, $n=7$)		Группа 3 (амтизол, 100 мг/кг, внутрижелудочно, $n=12$)	
% формирования условного рефлекса через 5 дней обучения	100%		0%		58,3%	
Показатели реакции активного избегания	Латентный период	Время активного избегания	Латентный период	Время активного избегания	Латентный период*	Время активного избегания*
	$1,1 \pm 0,2$ с	$34,9 \pm 3,1$ с	–	–	$5,8 \pm 0,7$ с	$25,4 \pm 3,6$ с
Примечание: * — результат для животных 3-й группы, у которых был сформирован условный рефлекс на фоне действия амтизола ($n=7$)						

После внутрижелудочного введения мышам амтизола (3-я группа) спустя 20–30 мин в поведении животных отмечали изменения, подобные эффектам, вызываемым веществом $\pi Q1983$ (2-я группа). Отметим, что угнетение моторики, исследовательского поведения в 3-й группе были выражены слабее, чем на фоне действия металлокомплексного соединения.

Через 60 мин после внутрижелудочного введения амтизола выработка условного рефлекса у мышей в сравнении с контрольной группой происходила с затруднениями. В частности, у 5 животных выработать устойчивый условный рефлекс в 5-дневный срок не удалось. Через 5 дней обучения латентный период реакции активного избегания для 7 «обучаемых» мышей в среднем составил $5,8 \pm 0,7$ с, время активного избегания — $25,4 \pm 3,6$ с (табл. 1). Полученные данные позволили охарактеризовать эффект амтизола в отношении его влияния на процесс выработки у животных условно-рефлекторных реакций в целом как негативный.

Следующий этап исследования был посвящён изучению влияний вещества $\pi Q1983$ и амтизола на показатели условно-рефлекторной деятельности в группах ранее обученных мышей (4-я и 5-я). Согласно полученным данным, спустя 30 мин после внутрижелудочного введения вещества $\pi Q1983$ в дозе 100 мг/кг (4-я группа) латентный период реакции активного избегания в составе оборонительного условного рефлекса значимо не изменялся. В свою очередь, время активного избегания достоверно уменьшалось и составило $19,6 \pm 4,1$ с, т.е. по сравнению с контролем показатель снизился на 43,8%. По истечении 60 мин наблюдения констатировали дальнейшее угнетение общей моторики животных и исследовательского поведения. Было отмечено 3-кратное увеличение латентного периода реакции

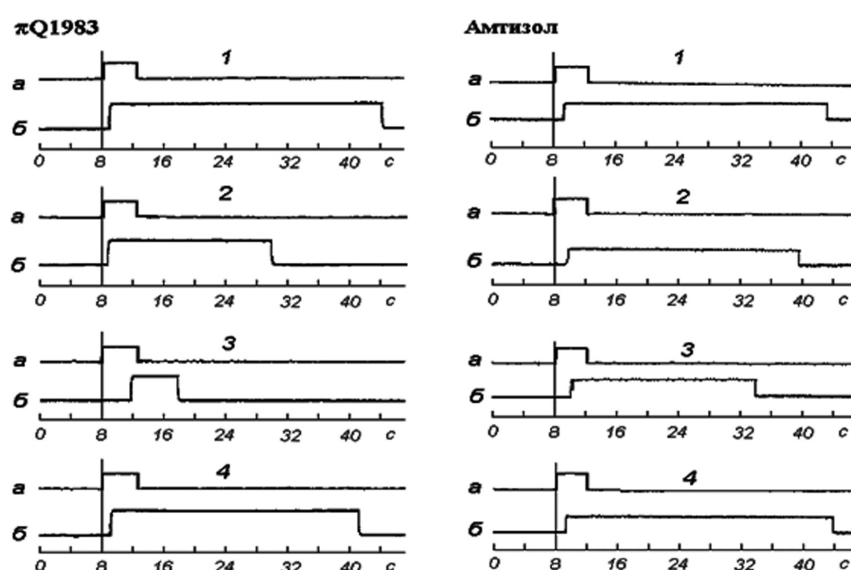
($3,3 \pm 0,5$ с), в то время как время активного избегания продолжало сокращаться ($7,9 \pm 3,7$) и составило 22,6% от контрольной величины (рис. 1).

Несмотря на столь существенные изменения параметров условно-рефлекторного реагирования, способность к выполнению моторных актов восстанавливалась в полном объёме через 15–20 ч от момента введения вещества $\pi Q1983$, также как и исследовательское поведение. Животные вновь обнаруживали интерес к пище, начинали пить воду. Выполненный по итогам этой части опыта анализ базовых характеристик реакции активного избегания оборонительного условного рефлекса показал, что оба изучавшихся показателя достоверно не отличались от контрольных значений: латентный период избежательной реакции — $1,7 \pm 0,6$ с, время активного избегания — $33,4 \pm 4,7$ с.

В очередной серии опытов, в которой осуществляли внутрижелудочное введение антигипоксанта амтизола (5-я группа), исходные показатели реагирования мышей на предъявление условного сигнала значимо не отличались от таковых для 1-й группы (контроль) — латентный период избежательной реакции в среднем составил $1,4 \pm 0,3$ с, время активного избегания — $33,2 \pm 5,0$ с.

Через 30 мин после введения амтизола латентный период реакции избегания и время активного избегания составили соответственно $1,6 \pm 0,4$ с и $30,5 \pm 5,4$ с, т.е. практически не отличались. Даже спустя 60 мин латентный период достоверно не отличался от контрольных величин ($1,7 \pm 0,4$ с). В свою очередь, время активного избегания уменьшалось на 13,9% ($28,6 \pm 3,2$ с).

Следует отметить, что на фоне действия амтизола (5-я группа) восстановление поведенческих реакций и моторики животных происходило заметно быстрее, чем в 4-й группе мышей, получавших ве-



■ Рисунок 1. Пример влияния вещества $\pi Q1983$ (слева) и амтизола (справа), введённых внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг, на показатели реакции активного избегания в составе оборонительного условного рефлекса у мышей (группы животных 4 и 5): 1 — исходная актограмма; 2 — актограмма через 30 мин после введения веществ; 3 — актограмма через 60 мин после введения; 4 — актограмма через 24 ч после введения. а — Отметка условного сигнала; б — отметка реакции активного избегания

щество π Q1983. Уже через 7–10 ч поведение животных не отличалось от обычного, а спустя 17 ч после внутрижелудочного введения амтизола характеристики реакции активного избегания возвращались к контрольным значениям.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как показали результаты опытов, оба изученных антигипоксанта после внутрижелудочного введения мышам в дозе 100 мг/кг оказывали негативное влияние на динамику формирования оборонительного условного рефлекса, а в опытах с использованием обученных животных — на основные показатели избегательной реакции.

Негативный эффект вещества π Q1983 (2-я группа) обнаруживал себя в полной утрате животными способности к обучению, что, безусловно, следует рассматривать какстораживающий момент с учетом возможности возникновения под влиянием указанного вещества необратимых изменений в ЦНС и, в первую очередь, в структурах мозга, ответственных за формирование новых приспособительных рефлекторных актов.

Относительно слабое негативное влияние амтизола (3-я и 5-я группы) на условно-рефлекторную деятельность мышей, могло быть обусловлено, с одной стороны, его низкой токсичностью в сравнении с токсичностью вещества π Q1983 [6, 11]. С другой стороны, принимая во внимание отсутствие в литературе сведений о резорбтивных эффектах амтизола после его энтерального введения, можно объяснить «мягкость» вызываемых антигипоксантом негативных влияний низкой биодоступностью вещества при выбранном способе введения.

Интересно отметить, что наблюдаемое в группах обученных животных (4-я, 5-я) на фоне действия вещества π Q1983 торможение условно-рефлекторной деятельности проявлялось преимущественно уменьшением времени избегательной реакции. Например, через 30 мин после внутрижелудочного введения металлокомплексного соединения этот показатель в сравнении с контрольным значением сокращался почти в 2 раза, а к 60-й мин — в 4 раза.

Сопоставление полученных результатов с данными литературы позволило предположить, что столь существенное уменьшение продолжительности избегательной реакции оборонительного условного рефлекса в сочетании с увеличением латентного периода, вероятнее всего, было вызвано активацией процессов торможения в высших структурах ЦНС. Последнее, как известно, неизбежно отражается на качественной стороне аналитико-синтетической деятельности коры головного мозга, что в эксперименте подтверждается негативной динамикой изменения частотно-интервальных характеристик активности нейронов, локализованных в сенсорных, моторных и ассоциативных областях коры головного мозга [4, 17, 19].

Известно, что снижение «функционального тонуса» корковых нейронов может иметь как архитектурную, так и энергетическую природу [1]. Многие авторы подчёркивают, что именно энергетическая компонента нейронной активности нередко выступает в качестве главной мишени не только для проявления основного фармакологического эффекта антигипоксанта, но также и для экспрессии его побочных или токсических эффектов [3, 9, 10]. Негативные последствия применения антигипоксантов в отношении ЦНС, обычно, характеризуются дисбалансом взаимоотношений между участвующими в реализации условно-рефлекторной реакции областями коры головного мозга, ухудшением корково-подкорковых взаимодействий. В итоге, ожидаемые депримирующие эффекты лекарственного вещества нередко отягощаются нарушениями координационной деятельности на уровне моторных и вегетативных нервных центров, контролируемых вышестоящими структурами головного мозга. Имеются сведения, что такого рода изменения в ЦНС могут возникать после использования ряда нейротропных препаратов (нейролептики, транквилизаторы), в спектре фармакологического действия которых побочный депримирующий эффект нередко рассматривается как желательный [2, 17].

В описанных опытах негативные эффекты в отношении высших отделов ЦНС со стороны вещества сравнения амтизола, в отличие от односторонних эффектов, обусловленных применением вещества π Q1983, были непродолжительны и слабо выражены. Тем не менее в наших предыдущих исследованиях, посвященных изучению влияния внутрибрюшинных инъекций амтизола на условно-рефлекторную деятельность животных, негативные эффекты этого вещества были вполне сопоставимы с аналогичными эффектами некоторых металлокомплексных соединений, включая и вещество π Q1983 [5, 12, 15]. В связи с этим можно предположить, что относительная слабость побочных эффектов амтизола, выявленных в ходе исследования, в значительной степени предопределяется способом его введения в организм. Последнее подтверждается практикой его применения в эксперименте (внутрибрюшинно, внутримышечно) [10, 14].

ВЫВОДЫ

1. Вещество π Q1983 и амтизол после внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг оказывают негативное влияние на процессы выработки и реализации реакций активного избегания подопытных животных.
2. Нарушения функций ЦНС, обусловленные внутрижелудочным введением вещества π Q1983, значительно превышают таковые для амтизола.
3. Выявленные эффекты вещества π Q1983 и амтизола были обратимыми и относительно кратковременными (15–20 ч).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968. — 547 с.
2. Андронати С. А., Яворский А. С., Чепелев В. М. и др. Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. — Киев: Наук. думка, 1988. — 254 с.
3. Дикманов В. В., Новиков В. Е., Марышева В. В. Влияние антигипоксанта тиазолиндольного ряда на функциональное состояние ЦНС животных // Вест. Смол. гос. мед. академии. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 44–48.
4. Дьюсбери Д. Поведение животных. Сравнительные аспекты. Пер. с англ. — М.: Мир, 1981. — 478 с.
5. Евсеев А. В., Евсеева М. А., Осипов Н. М. и др. Влияние вещества π Q901 на условно-рефлекторную деятельность у мышей // Вест. Смоленской мед. академии. — 2005. — № 3. — С. 121–122.
6. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксанта. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 368 с.
7. Крапивин С. В., Малышев А. Ю., Харитонов А. В. и др. Нейрофизиологический анализ действия антигипоксанта в сравнении с психотропными средствами // Вест. РАМН. — 2002. — № 8. — С. 32–37.
8. Логинова Н. А. Влияние пиявки на выработку условного рефлекса активного и пассивного избегания // Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2009». Тез. докл. — М.: Макс-Пресс, 2009. — С. 211.
9. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксп. биол. медицины. — 1997. — Т. 124, № 9. — С. 244–254.
10. Новиков В. Е., Левченко О. С. Фармакология гипоксии. — Смоленск: СГМА, 2007. — 130 с.
11. Сосин Д. В., Евсеев А. В. Острая токсичность селеносодержащих металлокомплексных соединений — эффективных протекторов острой экзогенной гипоксии // Вест. Смоленской гос. мед. академии. — 2012. — № 4. — С. 40–45.
12. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А., Евсеева М. А. Антигипоксическое действие металлокомплексных селеносодержащих веществ при различных способах введения // Вест. Смоленской гос. мед. академии. — Т. 11, № 2. — С. 19–26.
13. Урбах В. Ю. Биометрические методы. — М.: Наука, 1964. — 185 с.
14. Шабанов П. Д. Гипоксия и антигипоксанта // Вест. Рос. воен.-мед. акад. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 111–121.
15. Яснецов С. А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном способах введения // Сб. мат. 35-й конф. молодых учёных и науч. работ 59-й науч. студ. конф. СГМА. — Ч. 2. — Смоленск: Изд-во СГМА. — 2007. — С. 69–70.
16. Яснецов С. А. Влияние комплексного соединения меди с биоантиоксидантами на показатели оборонительно-условного рефлекса избегания // Психофармакол. биол. наркология. — 2007. — Т. 7, Спецвып. — С. 2025.
17. Chang R. C., Stout S., Miller R. R. Comparing excitatory backward and forward conditioning // Quarterly J. Experim. Psychol.: Section B. — 2004. — Vol. 57, N 1. — P. 1–23.
18. Gallistel R., Gibbon J. Time, rate and conditioning // Psychol. Rev. — 2000. — Vol. 107. — P. 289–304.
19. Kirsch I., Lynn S. J., Vigorito M., Miller R. R. The role of cognition in classical and operant conditioning // J. Clin. Psychol. — 2004. — Vol. 60. — P. 369–392.

INFLUENCE OF NEW ANTIHYPOXANT π Q1983 ON MICE CONDITIONED REFLEXES

Sosin D. V., Yevseyev A. V., Pravdivtsev V. A., Yevseyeva M. A., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** The dynamic of active avoidance reaction in consist of a defense conditioned reflex after intragastric administration of new selenium-containing metal-complex substances π Q1983 (100 mg/kg) possessing protective action during development of acute exogenous hypoxia in animal have been studied in experiments on mice. Timing data of the active avoidance reaction in experiments on formerly trained mice under action of this substance used in same doze were analyzed. It was established that substance π Q1983 blocks formation of conditioned reflex. In the group of trained mice antihypoxant π Q1983 increases a latent period of the avoidance reaction and decreases the avoidance time. All found effects provided by intragastric administration of the antihypoxant were short-term (15–20 h) and reversible. The results were compared with effects of antihypoxant amthizole.

◆ **Key words:** conditioned reflex; avoidance reaction; antihypoxants; CNS; mice.

◆ Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Евсеев Андрей Викторович — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Правдивцев Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: pqrstvap@mail.ru.

Евсеева Марина Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Sosin Denis Vladimirovich — PhD (Physiology), Assistant Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Yevseyev Andrey Viktorovich — Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Pravdivtsev Vitaliy Andreyevich — Dr. of Med. Sci., Professor and Head, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: pqrstvap@mail.ru.

Yevseyeva Marina Anatolyevna — PhD (pathological Physiology), Assistant Professor. Department of Pathological Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 197376, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.