

ИЗМЕНЕНИЯ ИОННЫХ ТОКОВ НЕЙРОНОВ МОЛЛЮСКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ *N*-ФЕНИЛАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА

УДК 615.216.2:577.3:612.822.3

© А. И. Вислобоков¹, Л. К. Хныченко², Ю. Д. Игнатов¹, Н. С. Сапронов²,
П. Д. Шабанов²

¹ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

² ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

таурин; *n*-фенилалкильные производные таурина; натриевый; кальциевый и калиевый ионный ток; нейрон; *Lymnaea stagnalis*; *Planorbarius corneus*.

Резюме:

Изучали изменения трансмембранных натриевых, кальциевых и калиевых ионных токов под влиянием аминокислоты таурина и *n*-фенилалкильных производных таурина при внеклеточном приложении в концентрациях 1, 10, 100 и 1000 мМ. Использовали метод внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала на изолированных нейронах прудовика *Lymnaea stagnalis* и катушки *Planorbarius corneus*. Установлено, что растворы, содержащие 1 и 10 мкМ исследуемых веществ, не изменяли активность ионных каналов изолированных нейронов, а при увеличении концентраций до 100 и 1000 мкМ оказывали дозозависимое и обратимое подавляющее действие на все токи: таурин < ТАУ-02 < ТАУ-15 < ТАУ-60. Сдвига вольт-амперных характеристик мембраны по оси потенциалов не происходило и не наблюдалось изменения кинетики развития токов.

ВВЕДЕНИЕ

Влияние лекарственных средств на организм может быть реализовано на системном, органном и клеточном уровнях по различным механизмам, изучение которых является важным для фундаментальной и прикладной фармакологии. Известно, что многие патологические состояния, такие как сердечная аритмия, нестабильность артериального давления, эпилепсия, диабет связаны с нарушением работы ионных каналов и ионного баланса клеток [2, 14, 15]. В основе мембранотропных эффектов лекарственных средств лежит их непосредственное взаимодействие с макромолекулярными структурами клетки [2, 16, 19], поэтому изучение влияния вновь синтезированных соединений на активность ионных каналов расширяет представления о механизме их действия и способствует более эффективной фармакотерапии.

В настоящее время большое внимание уделяется созданию фармакологических препаратов на основе эндогенных метаболитов и их производных. В этом отношении несомненный интерес вызывает аминокислота таурин, содержащаяся в большом количестве в нервной ткани и миокарде и выполняющая функцию трансмиттера в нейромедиаторных системах [4, 6, 12, 13, 17, 18, 21–23]. Однако нестойкость и быстрая инактивация в организме являются препятствием для ее использования в клинике. В связи с этим в отделе нейрофармакологии ФГБУ НИИЭМ СЗО РАМН был синтезирован ряд оригинальных соединений, представляющих собой *n*-фенилалкильные производные таурина, выявлены наиболее активные и перспективные соединения (ТАУ-02, ТАУ-15, ТАУ-60), характеризующиеся центральным и периферическим действием [7, 9].

В экспериментах на животных продемонстрировано, что ТАУ-60 устраняет нарушения ритма, вызванные у крыс окклюзией левой коронарной артерии, введением аконитина или хлористого кальция. Действие препарата сопоставимо с эффектом прокаинамида и лидокаина. В основе антиаритмического эффекта может лежать удлинение реполяризации и рефрактерного периода вследствие влияния на ионные каналы электровозбудимой мембраны кардиомиоцитов, а также влияние на системную гемодинамику [7, 9, 10, 20]. Кардиотропное действие соединения ТАУ-15 обусловлено нормализацией энергетического обмена, активности ферментов антиоксидантной защиты, снижением интенсивности процессов перекисного окисления липидов [8]. По результатам гистологического, гистохимического анализа и изучения метаболического статуса сердца выявлено, что противоишемический эффект этого соединения сопоставим с таковым у неотона, действие которого в основном направлено на энергетический метаболизм, сократительную функцию и структурную целостность мембран кардиомиоцитов [11].

Цель настоящего исследования — изучить влияние новых *n*-фенилалкильных производных таурина (ТАУ-02, ТАУ-15, ТАУ-60) на ионные токи изолированных нейронов, что может способствовать пониманию механизмов их действия в клетке.

Цель настоящего исследования — изучить влияние новых *n*-фенилалкильных производных таурина (ТАУ-02, ТАУ-15, ТАУ-60) на ионные токи изолированных нейронов, что может способствовать пониманию механизмов их действия в клетке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — изолированные нейроны брюхоногих моллюсков прудовика большого (*Lymnaea stagnalis*) и катушки роговой (*Planorbarius*

■ Таблица 1. Ионный состав растворов (в ммоль/л) для нейронов прудовика

Регистрируемые токи	NaCl	CsCl	CaCl ₂	MgCl ₂	KCl	трис-ОН	pH
Внеклеточные (перфузирующие) растворы							
Суммарный входящий	100	–	2	1,5	5	10	7,5
Кальциевый входящий	–	100	10	1,5	–	10	7,5
Натриевый входящий	110	–	–	1,5	–	10	7,5
Калиевые выходящие	100	–	2	1,5	5	10	7,5
Внутриклеточные (диализирующие) растворы							
Входящие	–	120	–	–	–	10	7,4
Калиевые выходящие	–	–	–	–	120	10	7,4

corneus). Известны данные о сходстве мембранных механизмов электрогенеза нейронов моллюска с нейронами млекопитающих [5]. Из тела моллюсков вырезали окологлоточное кольцо нервных ганглиев, которое помещали в физиологический раствор (таблица) с добавлением 0,25 % трипси-на на 35–40 минут для освобождения поверхности мембраны нейронов от соединительно-тканых оболочек, глиальных клеток и других диффузионных барьеров, а затем перекладывали в физиологический раствор. Через 10–15 минут, используя вольфрамовые иглы и полиэтиленовую пипетку, механически (под бинокулярным микроскопом) разделяли ганглии на нейроны [1]. Изолированные таким образом нейроны сохраняли свои электрические характеристики в течение 24–72 часов.

Трансмембранные ионные токи измеряли методом внутриклеточного диализа изолированных нейронов и фиксации мембранного потенциала [2, 3]. Для изготовления микропипетки с порой использовали тонкую полиэтиленовую трубку длиной 3 см, сгибая ее V-образно в струе горячего воздуха. На сгибе трубки тонкой стальной проволокой (под бинокулярной лупой) формировали выступ и на его вершине иглой проделывали отверстие. Изготов-

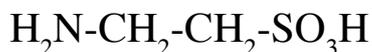
ленную микропипетку соединяли с системой трубочек для подачи диализирующего раствора (таблица 1). Диаметр отверстия (3–5 мкм) и пригодность микропипетки для дальнейшей работы оценивали по величине сопротивления (200–300 кОм).

Изолированную живую клетку помещали на полиэтиленовую пипетку, в которой создавали толчки отрицательного гидростатического давления, вследствие чего в области поры мембрана нейрона повреждалась, создавался электрический контакт неполяризующегося электрода, соединенного усилителем фиксации потенциала, с внутриклеточным содержимым. Перфузирующий раствор (табл. 1) подавался в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий — внутрь этой пипетки.

Таурин и п-фенилалкильные производные таурина — ТАУ-02, ТАУ-15, ТАУ-60 (рис. 1) растворяли в наружных растворах и исследовали в концентрациях 1, 10, 100 и 1000 мкМ при внеклеточном действии на нейроны. Таурин использовали в качестве препарата сравнения как структурный аналог исследуемых соединений. Исходные величины токов принимались за 100 %, а установившиеся при введении исследуемых соединений — % от контроля. Для каждой точки на кривой зависимости концентрация-эффект проведено по 5–6 измерений.

Кривые ионных токов визуально оценивали на экране осциллографа, вводили в компьютер и распечатывали на принтере. Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы SPSS-17. Для проверки гипотезы о различиях между группами применяли непараметрический дисперсионный анализ Фридмана, а для доказательства различий между контролем и эффектами фармакологических средств в исследуемых концентрациях — апостериорное попарное сравнение по критериям Вилкоксона.

На рисунках зависимостей «концентрация — эффект» значения представлены в виде средних арифметических ($n=6-15$), доверительные интервалы при $p=95\%$. Для построения графиков использовали пакет программ «Excel».



А. Аминокислота таурин



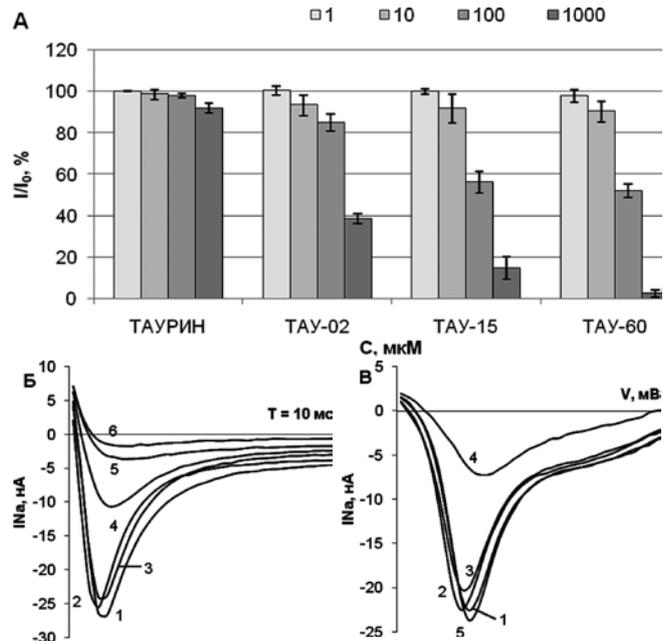
Б. Общая формула п-фенилалкильных производных таурина

■ Рисунок 1. Структурные формулы таурина (А) и п-фенилалкильных производных таурина (Б). R — различные радикалы для ТАУ-02, ТАУ-15 и ТАУ-60

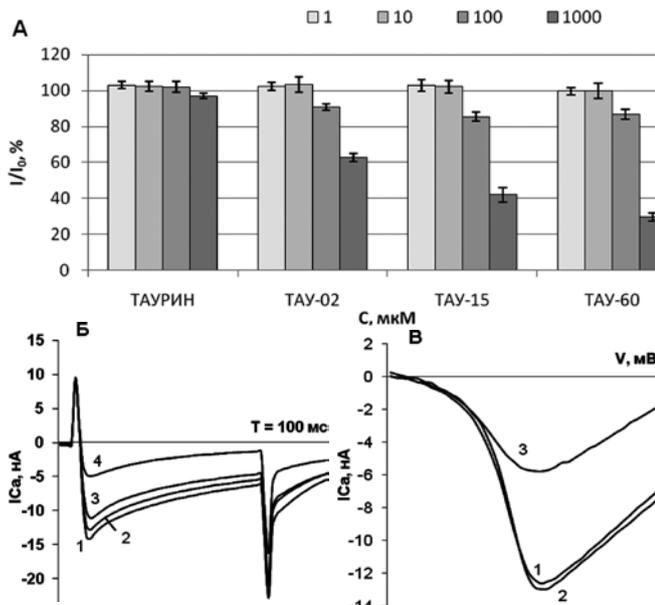
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования (рис. 2, А) показали, что таурин или *n*-фенилалкильные производные таурина вызвали обратимые изменения амплитуды *натриевого* тока, зависимые от концентрации. Растворы препарата сравнения в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ и соединений ТАУ-02, ТАУ-15, ТАУ-60 в концентрации 1 мкМ амплитуду тока не изменяли ($p > 0,05$). С увеличением содержания таурина в перфузируемых растворах до 1000 мкМ, а производных таурина до 10, 100 и 1000 мкМ амплитуда тока дозозависимо подавлялась.

Наибольшая активность наблюдалась у соединения ТАУ-60. Изменения токов на фоне введения этого соединения наступали быстрее и сохранялись при отмывании продолжительнее (3–5 мин), чем при использовании растворов других производных таурина. Полученные данные свидетельствуют о высокой доступности структур ионных натриевых каналов для *n*-фенилалкильных производных таурина и о прочном связывании их молекул со структурами мембраны. Поскольку кинетика активации и инактивации тока не изменялась (рис. 2, Б), можно предположить, что отсутствуют взаимодействия молекул веществ с воротными структурами каналов. Следует отметить, что при увеличении концентрации исследуемых препаратов в перфузирующих растворах до 1000 мкМ наблюдалось незначительное (на 3–5 мВ) смещение положения максимума вольт-амперной характеристики мембраны ионных каналов на оси потенциа-



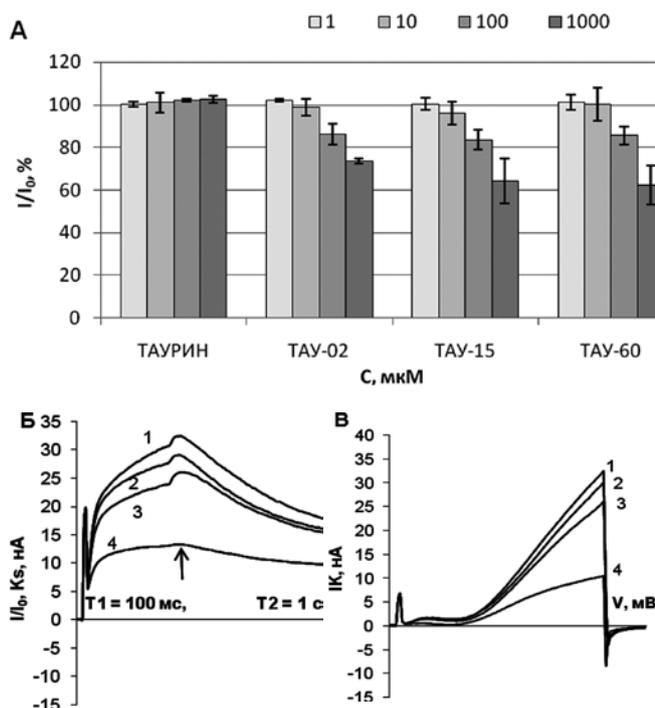
■ Рисунок 2. Изменения натриевых ионных токов нейронов прудовика под влиянием таурина и его *n*-фенилалкильных производных в различных концентрациях. А — зависимости «концентрация-эффект»; Б — сравнение производных таурина, 1000 мкМ: 1 — контроль, 2 — таурин, 3 — отмыв, 4 — ТАУ-02, 5 — ТАУ-15, 6 — ТАУ-60; В — изменения вольт-амперных характеристик натриевых каналов под влиянием ТАУ-02: 1 — контроль, 2 — 10 мкМ, 3 — 100, 4 — 1000, 5 — отмыв. По оси абсцисс — концентрация (А), время (Б) и В — потенциал (пилообразное смещение от -40 до 10 мВ за 20 мс); по оси ординат — ионный ток (для А: I — при действии, I_0 — контроль, % при $p = 95$ %). Поддерживаемый потенциал — -90 мВ, тестирующий (для Б) — -10 мВ



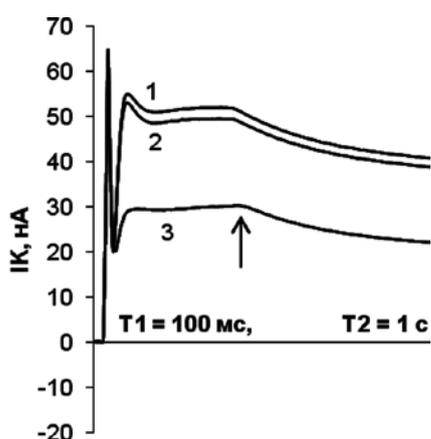
■ Рисунок 3. Изменения кальциевых ионных токов нейронов прудовика под влиянием таурина и его *n*-фенилалкильных производных в различных концентрациях. А — зависимости «концентрация-эффект»; Б — изменения тока под влиянием ТАУ-60: 1 — контроль, 2 — отмыв, 3 — 100 и 4 — 1000 мкМ; В — изменения вольт-амперных характеристик кальциевых каналов под влиянием ТАУ-15: 1 — контроль, 2 — отмыв, 3 — 1000 мкМ. По оси абсцисс — концентрация (А), время (Б) и В — потенциал (пилообразное смещение от -40 до 10 мВ за 100 мс); по оси ординат — ионный ток (для А: I — при действии, I_0 — контроль, % при $p = 95$ %). Поддерживаемый потенциал — -90 мВ, тестирующий (для Б) — 0 мВ

лов вправо (рис. 2, В, 4 — на примере ТАУ-02, указывающее на изменение потенциала фиксированных зарядов мембраны вблизи натриевых каналов.

Изменения амплитуды кальциевого тока (рис. 3, А) при внеклеточной перфузии растворами с содержанием таурина или *n*-фенилалкильных производных таурина сопоставимы с таковыми для *натриевого* тока (рис. 2, А), но менее выражены. Кроме того, в концентрациях 1 и 10 мкМ исследуемые соединения проявляли тенденцию к повышению амплитуды кальциевого тока. Наиболее значительное дозозависимое подавление амплитуды кальциевого тока вызывалось соединением ТАУ-60. Как и для *натриевого* тока, эффекты наступали быстро и отмывались замедленно. Кинетика развития тока (рис. 3, Б, кривая 4 снизу — на примере ТАУ-15) и положение максимума вольт-амперной характеристики мембраны (рис. 3,



■ Рисунок 4. Изменения калиевых ионных токов нейронов прудовика под влиянием таурина и его производных в различных концентрациях. А — зависимости «концентрация-эффект»; Б — изменения тока на введение TAU-15: 1 — контроль, 2 — отмыв, 3 — 100 и 4 — 1000 мкМ; В — изменения вольт-амперных характеристик под влиянием TAU-15: 1 — контроль, 2 — отмыв, 3 — 100 и 4 — 1000 мкМ; по оси абсцисс: А — концентрация, Б — время (T1 — до стрелки), Г — потенциал (пилообразное смещение от -40 до 30 мВ за 50 мс; по оси ординат — ионные токи (А: I — при действии, I0 — контроль, % при $p = 95\%$). Поддерживаемый потенциал — -90 мВ, тестирующий — 30 мВ (Б)



■ Рисунок 5. Изменения калиевых медленных и быстрых ионных токов (IKs и IKf) при введении TAU-15. Подавление быстро калиевого тока (начальная часть кривых): 1 — контроль, 2 — отмыв, 3 — 1000 мкМ; по оси ординат — ионный ток; по оси абсцисс — время (T1 — до стрелки). Поддерживаемый потенциал — -90 мВ, тестирующий — 30 мВ

В, кривая 3) не изменялись. Необходимо отметить, что перфузия мембраны нейрона растворами п-фенилалкильных производных таурина в концентрациях 100 и 1000 мкМ ускоряла кинетику закрытия кальциевых каналов после снятия деполяризующих сдвигов мембранного потенциала («хвост» тока на рис. 2, Б верхние кривые в самой их правой части). Это позволяет предположить, что тестируемые препараты оказывают влияние на инактивируемые ворота ионных каналов.

Изменения калиевых медленных токов при перфузии растворами таурина и его п-фенилалкильных производных напоминали таковые при исследовании кальциевых токов, но в целом были несколько слабее (рис. 4, А). Амплитуда тока при перфузии изолированного нейрона таурином не изменялась, а в ответ на введение растворов TAU-02, TAU-15, TAU-60 в концентрациях 100 и 1000 мкМ — снижалась равнозначно и дозозависимо. При подавлении калиевого тока заметных изменений процесса его активации или инактивации не обнаружено (рис. 4, Б). Вольт-амперные характеристики калиевых каналов в этих условиях изменяли свой наклон (рис. 4, В), демонстрируя лишь подавление тока без их смещения по оси потенциалов (рис. 4, В — подавление тока, сверху кривые 3 и 4 и частичное восстановление тока после действия — кривая 2).

Влияние производных таурина на быстрые калиевые токи напоминало их влияние на медленные калиевые токи. Для сравнения общий характер подавления выходящих быстрых и медленных калиевых ионных токов показан на рисунке 5 (амплитуда начальной части тока снижалась при введении препаратов в концентрации 1000 мкМ). Процесс активации-инактивации медленного тока в этих условиях не изменялся (нижняя кривая).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют, что исследованные таурин и п-фенилалкильные производные таурина являются мембранотропными соединениями, способными изменять проводимость натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов нервных клеток. Доказательством их мембранотропной активности служит обратимое дозозависимое подавление ионных токов при перфузии изолированной живой клетки растворами соединений TAU-02, TAU-15, TAU-60 в концентрациях от 10 мкМ и выше, и особенно выражено — при 100 и 1000 мкМ. Производные таурина в большей степени подавляют натриевые токи, чем кальциевые и калиевые, что указывает на определенную избирательность в их влиянии на натриевые ионные каналы.

В наших экспериментах таурин во всем диапазоне концентраций по мембранной активности казался существенно слабее, чем п-фенилалкильные

производные таурина. В ряду исследованных нами веществ мембранотропная активность возрастала следующим образом: таурин < ТАУ-02 < ТАУ-15 < ТАУ-60, что, вероятно, обусловлено различиями в структуре их молекул.

Механизм подавления ионных токов п-фенилалкильными производными таурина, напоминает таковой у анестетиков и противоаритмических средств — обратимое блокирование ионных каналов [1–3]. Небольшое ускорение инактивации входящих «хвостовых» токов после снятия деполяризующих сдвигов потенциала может объясняться взаимодействием молекул с соответствующими воротными механизмами ионных каналов. Заслуживает внимания и тот факт, что при перфузии мембраны изолированной живой клетки нейрона растворами исследуемых производных подавлялись преимущественно натриевые токи.

Таким образом, можно заключить, что таурин и п-фенилалкильные производные таурина в низких концентрациях 1–10 мкМ оказывают модулирующее действие на электровозбудимые клетки, что обуславливает их кардиотропные свойства. В высоких концентрациях (100 и 1000 мкМ) п-фенилалкильные производные таурина оказывают каналоблокирующее действие, которое может существенно снижать возбудимость клеток, генерацию потенциала покоя, действия, подавлять синаптические потенциалы и ионные градиенты клеток, действуя подобно местным анестетикам [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вислобоков А. И., Игнатов Ю. Д. Цитофармакологическое исследование механизмов действия мембранотропных средств // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 14–22.
2. Вислобоков А. И., Игнатов Ю. Д., Галенко-Ярошевский П. А., Шабанов П. Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. — СПб — Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. — 528 с.
3. Вислобоков А. И., Игнатов Ю. Д., Мельников К. Н. Фармакологическая модуляция ионных каналов мембраны нейронов. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2006. — 288 с.
4. Гуревич В. С. Таурин и функции возбудимых клеток. — Л.: Наука, 1986. — 109 с.
5. Костюк П. Г., Крышталь О. А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. — М.: Наука, 1981. — 207 с.
6. Нефедов Л. И. Проявления биологической активности таурина // *Изв. АН Беларуси. Сер. биол. наук.* — 1992. — № 3–4. — С. 99–106.
7. Сапронов Н. С., Торкунов П. А., Елисеев В. В. и др. Влияние нового фенилалкильного производного таурина на размер зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* — 1999. — № 4. — С. 19–20.
8. Сапронов Н. С., Хныченко Л. К., Шелемеха С. Е. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция. — СПб.: Формиздат, 2009. — 240 с.
9. Торкунов П. А., Сапронов Н. С. Действие нового производного таурина при различных вариантах гипок-

сических состояний // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 37–40.

10. Торкунов П. А., Сапронов Н. С. Кардиотропное действие таурина // *Эксп. и клин. фарм.* — 1997. — Т. 60, № 5. — С. 72–77.
11. Хныченко Л. К., Бульон В. В., Сапронов Н. С. Изучение влияния нового производного таурина на некоторые показатели метаболизма при экспериментальном инфаркте миокарда // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2001. — Т. 64, № 2. — С. 38–40.
12. Хныченко Л. К., Сапронов Н. С. Фармакологическая активность аминокислоты таурина // *Обзоры по клин. фарм. и лек. терапии.* — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 15–19.
13. Huxtable R. J. Physiological actions of taurine // *Physiol. Rev.* — 1992. — Vol. 72. — P. 101–163.
14. Jeyaraj D., Haldar S. M., Wan X. et al., Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis // *Nature.* — 2012. — Vol. 483, N 7387. — P. 96–99.
15. Martin C. A., Matthews G. D., Huang C. L. Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease // *Heart.* — 2012. — Vol. 98, N 7. — P. 536–543.
16. Narahashi T. Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: past, present, and future // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 294, N 1. — P. 1–26.
17. Oja S. S., Saransaari P. Modulation of taurine release by glutamate receptors and nitric oxide // *Prog. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 62. — P. 659–665.
18. Oja S. S., Saransaari P. Pharmacology of taurine // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* — 2007. — Vol. 50. — P. 8–15.
19. Ragsdale D. S., McPhee J. C., Scheuer T., Catterall W. A. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic and anticonvulsant block of voltage-gated Na channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93. — P. 9270–9275.
20. Sapronov N. S., Gavrovskaya L. K. Taurinamide derivatives — drugs with the metabolic type of action // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2006. — Vol. 583. — P. 509–514. (Book: Taurine 6; Ed. S. S. Oja, P. Saransaari; Springer).
21. Saransaari P., Oja S. S. Taurine and neural cell damage // *Amino Acids.* — 2000. — Vol. 19, № 3–4. — P. 509–526.
22. Schaffer S. W., Jong C. J., Ramila K. C., Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle // *J. Biomed. Sci.* — 2010. — Vol. 17. — Suppl. 1: S2.
23. Wu J. Y., Prentice H. Role of taurine in the central nervous system // *J. Biomed. Sci.* — 2010. — Vol. 17. — Suppl. 1: S1.

THE MOLLUSC IONIC CURRENTS CHANGES AFTER ADMINISTRATION OF N-PHENYLALKYL DERIVATIVES OF TAURINE

Vislobokov A. I., Khnychenko L. K.,
Ignatov Yu. D., Sapronov N. S., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** The transmembrane sodium, potassium and calcium ionic currents were studied after extracellular administration of N-phenylalkyl derivatives of taurine in concentrations 1, 10, 100 and 1000 mM. The method of intracellular dialysis with fixed membrane potential was used in model of isolated neurons of the mollusks *Lymnaea stagnalis* and *Planorbarius corneus*. The solutions containing 1 and 10 mM of the compounds studied did not change ionic channels activity in isolated neurons. Concentrations 100 and mM depressed reversibly all currents in the dose-

dependent manner: taurine < TAU-02 < TAY-15 < TAU-60. The voltage-amplitude membrane characteristics as well as kinetics of the currents did not change.

◆ **Key words:** taurine; N-phenylalkyl derivatives of taurine; sodium; potassium and calcium ionic currents; neuron; *Lymnaea stagnalis*; *Planorbarius corneus*.

◆ Информация об авторах

Вислобоков Анатолий Иванович — д. б. н., заведующий отделом цитофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: vislobokov@yandex.ru.

Vislobokov Anatoliy Ivanovich — Doctor of Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Dept. of Cytopharmacology, AV Waldman Institute of Pharmacology, IP Pavlov State Medical University, 6/8, Tolstoy street, St. Petersburg 197022. E-mail: vislobokov@yandex.ru.

Хныченко Людмила Константиновна — д. б. н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Khnychenko Lyudmila Konstantinovna — Doctor of Biol. Sci. (Pharmacology), leading researcher, SV Anichkov Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, St. Petersburg, 197376, Russia E-mail: ludmila.konst83@mail.ru.

Игнатов Юрий Дмитриевич — д. м. н., профессор, академик РАМН, директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Ignatov Yuriy Dmitriyevich — academician of RAMS, Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the AV Waldman Institute of Pharmacology, IP Pavlov State Medical University, 6/8, Tolstoy street, St. Petersburg 197022

Сапронов Николай Сергеевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, главный научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: sns@iemspb.ru.

Sapronov Nikolay Sergeevich — Corresponding Member of RAMS, Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Professor, principal researcher, SV Anichkov Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, St. Petersburg, 197376 E-mail: sns@iemspb.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С. В. Аничкова Института Экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Neuropharmacology, Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch of RAMS. 197376, St.-Petersburg, Acad. Pavlov St., 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.